

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**UTILIDAD CLÍNICA DE LA ECOGRAFÍA OCULAR
EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE TERSON
EN PACIENTES NEUROCRÍTICOS**

LUIS ALBEIRO MESA GALÁN

Director: Dr. D. Manuel Quintana Díaz

Co-director: Dr. D. Juan José Egea-Guerrero

Madrid, 2020





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

Tesis doctoral

**UTILIDAD CLÍNICA DE LA ECOGRAFÍA OCULAR
EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE TERSON
EN PACIENTES NEUROCRÍTICOS**

Luis Albeiro Mesa Galán

Madrid, 2020



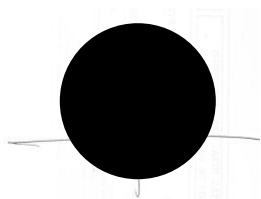


Don Manuel Quintana Díaz, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, Doctor en Medicina, Facultativo Especialista en Medicina Intensiva del Hospital Universitario La Paz y Don Juan José Egea-Guerrero, Doctor en Medicina, Facultativo Especialista en Medicina Intensiva del Hospital Universitario Virgen del Rocío, directores de la Tesis presentada por Luis Albeiro Mesa Galán

CERTIFICAN

Que Luis Albeiro Mesa Galán, ha realizado bajo su dirección y tutela el trabajo para optar al grado de Doctor en Medicina titulado: **“Utilidad clínica de la ecografía ocular en el diagnóstico del Síndrome de Terson en pacientes neurocríticos”** cumpliendo todos los requisitos necesarios para su presentación como Tesis Doctoral.

Madrid, 8 de Mayo 2020



Dr. Manuel Quintana Díaz



Dr. Juan José Egea-Guerrero

«Si al principio una idea no es completamente absurda, no existe la menor esperanza de lograr algo a partir de ella».

Michio Kaku.

A mis padres, quienes me han dado lo mejor de sus vidas, para formar los valores y cualidades que me han permitido alcanzar las metas que me he propuesto.

A Gorjana, Gabriela y Santiago mis más amadas fuentes de motivación y felicidad.

Al Doctor Santiago Yus Teruel, por enseñarme que la paciencia y la disciplina mantenidos en el tiempo crean habilidades y conocimientos que pueden transformar el mundo o hacerlo más fácil de transitar.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todas las personas, que directa e indirectamente han colaborado en el desarrollo de este proyecto de investigación.

En primer lugar, a mis directores de tesis.

A Manuel Quintana Díaz, por la oportunidad de acercarme a la investigación clínica, por su aliento constante y su firme resolución en que este proyecto llegue a término.

TABLA DE CONTENIDO

1	INDICE DE TABLAS Y FIGURAS	9
2	ABREVIATURAS	10
3	RESUMEN	12
4	ABSTRACT	15
5	INTRODUCCIÓN.....	17
5.1	Cuidado neurocrítico, definición y campo de acción.	17
5.1.1	Técnicas de neuromonitorización	18
5.1.2	La ecografía en la monitorización de pacientes neurocríticos	20
5.1.3	Estimación de la PIC utilizando la ultrasonografía.....	23
5.2	Síndrome de Terson, definición, etiología y fisiopatología.	25
5.2.1	Anatomía del globo ocular	25
5.2.2	Definición y etiología del síndrome de Terson	26
5.2.3	Aspectos fisiopatológicos del ST.....	27
5.3	Antecedentes históricos del síndrome de Terson	28
5.4	Aspectos epidemiológicos del Síndrome de Terson.	31
5.5	Pruebas utilizadas para diagnosticar el Síndrome de Terson.	32
5.5.1	La ecografía ocular como herramienta diagnóstica en la patología ocular.....	34
6	HIPÓTESIS.....	37
7	OBJETIVOS.....	38
7.1	Objetivo general.....	38
7.2	Objetivos específicos	39
8	PACIENTES Y MÉTODOS	40
8.1	Tipo de estudio	40
8.2	Aspectos éticos y consentimiento informado	40
8.3	Localización del estudio	40
8.4	Población de estudio.....	41
8.4.1	Criterios de inclusión:	41
8.4.2	Criterios de exclusión:.....	41
8.4.3	Definición de casos:	41
8.4.4	Definición de controles:	42
8.5	Técnica de exploración diagnóstica por oftalmoscopia indirecta	42
8.6	Técnica exploración diagnóstica por ecografía ocular	42
8.7	Variables del estudio.....	43
8.7.1	Variables demográficas.....	43
8.7.2	Diagnóstico neurológico al ingreso.....	43
8.7.3	Escalas de valoración de la gravedad de los pacientes:	43
8.7.4	Hallazgos en la Tomografía Axial Computarizada cerebral al ingreso:.....	45
8.7.5	Niveles de tratamiento de HIC.....	45
8.7.6	Variables de estancia intrahospitalaria.....	45
8.7.7	Complicaciones durante ingreso en UCI	46
8.7.8	Diagnóstico del síndrome de Terson por ecografía ocular	46
8.7.9	Diagnóstico del síndrome de Terson por oftalmoscopia indirecta.....	46
9	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	47

9.1	Análisis descriptivo y univariante	47
9.2	Análisis multivariante	47
10	RESULTADOS	49
10.1	Descripción de las características de la muestra de estudio	49
10.2	Características de los pacientes por entidad neurocrítica	51
10.3	Análisis multivariante de los casos identificados por oftalmoscopia indirecta con respecto a los controles	54
10.4	Análisis multivariante de los casos identificados por ecografía ocular con respecto a los controles.	56
10.5	Análisis de Mortalidad.	57
10.6	Análisis del estado funcional a los 6 meses según la escala GOS	57
10.7	Hallazgos por ecografía ocular y por oftalmoscopia indirecta.	58
10.8	Evaluación de la ecografía ocular en el diagnóstico de ST comparada con la oftalmoscopia indirecta	59
11	DISCUSIÓN	61
12	CONCLUSIONES	66
13	BIBLIOGRAFIA.....	67
14	ANEXOS	72
14.1	Modelo de consentimientos informados	72
14.2	Fotografía explicativa de realización de la ecografía ocular	80
14.3	Tabla 2, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.....	81
14.4	Imágenes de casos con Síndrome de Terson detectados por ecografía ocular, oftalmoscopia indirecta y estudios ecográficos	82

1 INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Escala de Coma de Glasgow.....	43
Tabla 3. Escala Hunt y Hess	44
Tabla 4. Escala de Fischer.....	44
Tabla 5. <i>World Federation Neurosurgeons Scale</i>	44
Tabla 6. Escala <i>Glasgow Outcome Scale</i>	45
Figura 1. Distribución por sexo	49
Figura 2. Distribución por edad	50
Figura 3. Distribución por diagnósticos	50
Figura 4. Distribución edad y sexo.....	51
Figura 5. Patología y Síndrome Terson por Oftalmoscopia Indirecta	52
Figura 6. Patología y Síndrome Terson por Ecografía ocular	53
Tabla 7. Características de los pacientes según entidad neurocrítica.....	53
Tabla 8. Escalas de gravedad y complicaciones de los pacientes según entidad neurocrítica.....	54
Tabla 9. Análisis multivariante, casos con respecto a los controles identificados por oftalmoscopia indirecta.....	55
Tabla 10. Comparación y análisis multivariante entre casos detectados por ecografía ocular y los controles.....	57
Tabla 11. Análisis de mortalidad y estado funcional según los casos diagnosticados por oftalmoscopia indirecta	58
Tabla 12. Análisis de mortalidad según los casos diagnosticados por ecografía ocular	58
Tabla 13. Descripción de los hallazgos oftalmológicos	59
Tabla 14. Rendimiento diagnóstico de la ecografía ocular comparada con la Ecografía ocular	59
Tabla 15. Rendimiento diagnóstico de la ecografía ocular comparada con la Oftalmoscopia Indirecta.....	59
Tabla 16. Rendimiento diagnóstico de la ecografía ocular comparada con la oftalmoscopia indirecta para detectar hemorragias subhialoideas o hemorragia vítrea. por ojo explorado.....	60
Tabla 17. Rendimiento diagnóstico de la ecografía ocular comparada con la oftalmoscopia indirecta para detectar hemorragia vítrea por ojo explorado	60

2 ABREVIATURAS

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

DE: desviación estándar

DIT: deterioro isquémico tardío

DM: diabetes mellitus

DTC: Doppler Transcraneal

DLM: desviación de la línea media

DVNO: diámetro de la vaina del nervio óptico

ECG: escala de coma de Glasgow

ECV: enfermedad cerebrovascular

EEG: electroencefalograma

EO: ecografía ocular

FSC: flujo sanguíneo cerebral

GOS: *Glasgow Outcome Scale*

HI: hemorragia intracerebral

HIO: hemorragia intraocular

HIC: hipertensión Intracraneal

HSA: hemorragia subaracnoidea

HTA: hipertensión arterial

HULP: Hospital Universitario La Paz

HV: hemorragia vítrea

IC: intervalo de confianza

INR: International Normalized Ratio System

MAV: malformaciones arteriovenosas

OI: oftalmoscopia indirecta

OR: Odds Ratio

PIC: presión intracraneal

PPC: presión de perfusión cerebral

PtO2: presión tisular de oxígeno

RNM: resonancia nuclear magnética

RVN: razón de verosimilitud negativa

RVP: razón de verosimilitud positiva

RIQ: rango intercuartílico

SNC: sistema nervioso central

SNP: sistema nervioso periférico

ST: síndrome de Terson

SvjO2: saturación yugular de oxígeno
TC: tomografía axial de cráneo
TCE: trauma craneoencefálico
TCO: tomografía de coherencia óptica
UCI: unidad de cuidado intensivo
VPN: valor predictivo negativo
VPP: valor predictivo positivo
VSP: vasoespasmo
WFNS: World Federation Neurosurgeons Scale

3 RESUMEN

Introducción

La primera comunicación acerca de la presencia simultánea de hemorragia subaracnoidea y sangrado intraocular se debe a Moritz Litten en 1881. Sin embargo, esta asociación se conoce como Síndrome de Terson después de la descripción hecha por el oftalmólogo francés Albert Terson en 1900. Actualmente el ST comprende cualquier tipo de hemorragia intraocular (HIO) en el contexto de una lesión estructural a nivel intracraneal, de diversa etiología, que tenga asociado incremento de la presión intracraneal (PIC). Su ubicación puede ser preretiniana, retiniana, subhialoidea o vítrea. La presencia del ST parece estar relacionada con la gravedad de las lesiones, existiendo mayor evidencia en la HSA. Sin embargo, en otras patologías como el trauma craneoencefálico (TCE), y la hemorragia intracerebral (HI) la literatura a este respecto es escasa.

El estándar de oro para el diagnóstico del ST es la oftalmoscopia indirecta (OI) con dilatación farmacológica de la pupila. En pacientes graves con lesiones intracraneales, la exploración pupilar puede ser el único método de monitorización neurológica y los cambios pupilares indicar incrementos de la PIC que requieran actuaciones médicas inmediatas. Estas razones han contraindicado la dilatación pupilar farmacológica para la exploración con OI. La ecografía ocular está buscando su sitio como método de monitorización de la situación intracraneal, como la medición del diámetro de la vaina del nervio óptico como expresión de la presión intracraneal. Diseñamos este estudio para determinar la incidencia del ST, el rendimiento diagnóstico de la EO, su utilidad en la práctica clínica y la relación del ST con el pronóstico de las lesiones intracraneales a nivel intrahospitalario y a los 6 meses del alta.

Materiales y métodos:

Se trata de un estudio unicéntrico, de casos y controles anidado en una cohorte de reclutamiento prospectivo. Fue aprobado por el comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario La Paz. Se incluyeron pacientes con las siguientes patologías: HSA, TCE y HIC, que cumplieron los criterios de inclusión y dieron su consentimiento. Los casos fueron definidos como los pacientes que se diagnosticaron de ST por OI o por EO y los controles fueron los pacientes en los que no se detectó el ST que ingresaron en la unidad con diagnósticos de las patologías objeto de estudio. Se realizó dos análisis de casos y controles independientes, en función de la prueba diagnóstica empleada.

Las variables estudiadas fueron analizadas según el tipo y su distribución, realizando un análisis univariante de las características entre los grupos de patologías. En un análisis posterior comparamos los casos respecto a los controles y finalmente intentamos controlar los posibles sesgos mediante un análisis multivariante. Se determinó las características de discriminación diagnóstica de la EO con respecto a la OI.

Resultados:

Un total de 124 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y dieron su consentimiento, de los cuales 91 pacientes finalizaron el protocolo de estudio y fueron incluidos en el análisis final. Las características generales de la cohorte tuvo la siguiente distribución: en cuanto al sexo, el 62,6% fueron hombres, la mediana de edad fue de 57 años con un rango intercuartil (42 - 65). Su distribución por patologías fue de HI en un 41,7%, HSA el 29,6% y TCE el 28,5%. Entre estas patologías, las variables que señalan la intensidad del daño neurológico al ingreso no mostraron diferencias estadísticamente significativas, hablamos de la proporción de pacientes con una puntuación en la Escala de Coma de Glasgow <9, el APACHE II y la proporción de pacientes con HIC en cada grupo. Así mismo en la estancia hospitalaria y la mortalidad tampoco encontramos diferencias. En cambio si mostraron diferencias estadísticas la edad, el sexo y la proporción de casos de ST diagnosticados mediante la OI.

En el análisis de los casos y controles, diagnosticando a los casos con la OI y asignando como controles a los pacientes sin ST dentro de la cohorte. Los resultados muestran que el sexo masculino tiene un mayor riesgo de presentar ST (OR 6,027 con IC 95%; 1,64 - 22,15). Por patologías, la HSA presenta el riesgo más acusado (OR 12,81 con IC 95%; 2,50-65,49), seguida del TCE (OR 4,12 e IC 95% ; 1,20-14,08). Desde el punto de vista de las escalas de gravedad, lesiones neurológicas más graves señaladas por una ECG <9 tienen un riesgo aumentado (OR 6,166 e IC 95%; 1,90-19,99). La puntuación APACHE II > 15 también muestra un mayor riesgo (OR 5,030 e IC 95%; 1,35-18,73). Respecto a las complicaciones, el riesgo de HIC es mayor en pacientes con ST (OR 3,87 e IC 95%; 1,11– 13,04). Finalmente, el riesgo de morir también fue mayor en pacientes con ST (4,15 con IC 95%; 1,52 - 11,33).

En el análisis de los casos detectados con EO con respecto a los controles con estudio ecográfico negativo, observamos que todos pacientes en los que se diagnosticó ST, alcanzaron en la exploración neurológica una puntuación de la ECG inferior a 9. Además, conforme el nivel de conciencia está menos alterado, cuantificado por el aumento de un punto en la ECG, el riesgo de tener ST disminuye (OR 0,65 e IC 95% ;

0,44 - 0,95). Desde el punto de vista terapéutico la presencia del ST aumenta el riesgo de que el paciente sea sometido a una craniectomía descompresiva para el control de la HIC (OR 9,84 e IC 95%; 1,64 - 59). Por último, los pacientes con ST diagnosticado por EO presentaron una mayor mortalidad hospitalaria (OR 7,96 e IC 95% ;1,27 - 49,33).

Cuando comparamos el rendimiento diagnóstico de la EO respecto a la OI se pudo concluir que la sensibilidad global es del 30,43%, la especificidad del 98,53%, con una precisión diagnóstica de 81,32%, un VPP del 87,5% y un VPN del 80,72%. Hay que precisar que estas cifras varían cuando evaluamos los diferentes tipos de hemorragia intraocular. El rendimiento diagnóstico de esta técnica es máximo cuando se trata de la detección de la hemorragia vítrea, la de mayor importancia para el pronóstico de la visión, alcanzando una sensibilidad del 87,5%, una especificidad del 98,8%, un VPP del 77,7% y un VPN del 99,42%.

Conclusiones: La EO, es una herramienta clínicamente útil, de fácil acceso y elevada precisión diagnóstica para la detección del ST, especialmente para la detección de HV y hemorragias subhialoideas. Su aplicabilidad en la clínica podría dirigirse hacia dos escenarios: El primero en la detección precoz de pacientes en estado de coma de extrema gravedad que requieren de medidas terapéuticas inmediatas. En el segundo escenario, en la UCI en una fase de estabilidad clínica, su detección indicaría el inicio de una intervención multidisciplinar por los servicios de Medicina Intensiva, Oftalmología y de Rehabilitación. El ST es un factor de riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria, tanto si se diagnostica por OI o EO. Futuros estudios con mayor potencia estadística son necesarios para establecer la relación del ST con el estado funcional a los seis meses del alta hospitalaria.

Introduction:

Terson's syndrome (TS) includes all types of intraocular hemorrhage (IH) in the context of an intracranial structural lesion of diverse etiology associated with elevated intracranial pressure (IP). Most evidence from subarachnoid hemorrhage (SAH) links TS with the severity of the lesion. In other frequent pathologies of neurocritical patients, such as traumatic brain injury (TBI) and intracerebral hemorrhage (IH), the evidence is scarce. Gold standard for TS diagnosis is indirect ophthalmoscopy (IO) with pharmacological pupil dilatation. In severe patients with intracranial lesions pupillary changes might indicate elevated IP, requiring immediate medical interventions in which IO with pupil dilatation is contraindicated. In this context, early diagnosis of TS may be achieved using ocular ultrasound (OU). In this study, we investigated the prevalence of TS, diagnostic usefulness of OU and its use in clinical practice, as well as TS correlation with the hospital mortality and patients' outcome 6 months after hospital discharge.

Materials and Methods:

This is an unicentral observational case-control study with prospective recruitment. The cases were defined as patients diagnosed with TS either by IO or by OU, who met all the inclusion and none of the exclusion criteria. Data were analyzed according to their type and distribution. Univariate analysis was used to compare different characteristics of studied pathologies, as well as to compare cases and controls. Multivariate analysis was used for control of confusion, interaction and clinically relevant variables. Discrimination of diagnosis with OU with respect to IO was also determined.

Results:

Of 124 patients that agreed to participate, 91 met the inclusion and none of the exclusion criteria and completed the study protocol. There were 62.64% males, with median age of 57 years, interquartile range (IQR) 42-65. In total, 41.76% of patients were diagnosed with IH, 29.67% with SAH and 28.57% with TBI. When their characteristics were compared, there was no statistically significant differences in terms of severity scales, including APACHE-II, the proportions of patients with Glasgow coma scale (GCS)>9, the proportions of patients with intracranial hypertension (IH), hospital stay and mortality. Statistically significant differences were found for age, sex, the proportions of patients with TS diagnosed by IO.

When patients diagnosed by IO were compared with controls, it was discovered that being male increased the risk of being diagnosed with TS (OR 6.027, 95% CI 1.64-

22.15). In addition, TBI and SAH represent risk factors for suffering TS, with OR 4.12, 95% CI (1.20-14.08) and OR 12.81, 95% CI (2.50-65.49), respectively. Having GCS<9 and APACHE-II>15 also increases the risk of suffering TS, with OR 6.166, 95% CI (1.90-19.99), and OR 5.030, 95% CI (1.35-18.73), respectively. Furthermore, patients diagnosed with TS have increased risk of presenting with IH (OR 3.87, 95% CI 1.11–13.04) and hospital mortality (OR 4.15, 95% CI 1.52-11.33). When patients diagnosed by OU were compared with controls, it was established that all cases diagnosed by OU had GCS<9, and that each GCS unit increase lowered the risk of having TS (OR 0.65, 95% CI 0.44-0.95). In addition, being diagnosed with TS by OU increased the risk of requiring decompressive craniectomy for the control of IH (OR 9.84, 95% CI 1.64-59), and increased hospital mortality (OR 7.96, 95% CI 1.27-49.33).

There were no differences between cases and controls in functional state at 6 months after hospital discharge, independently of diagnostic method used.

Regarding the diagnostic performance of OU compared with IO, it was concluded that the global sensitivity was 30.43% and specificity was 98.53%, with diagnostic precision of 81.32%, PPV of 87.5% and NPV 80.72%. Nonetheless, when its diagnostic capacity for detection of SAH or vitreous hemorrhage (VH) was evaluated by explored eye, the sensitivity of OU increased to 56.67%, with specificity of 98.68%, PPV of 89.47% and NPV of 92.02%. In this setting, OU performance for identification of VH reached the sensitivity of 87.5%, with the specificity of 98.85%, PPV of 77.78% and NPV of 99.42%.

Conclusions:

OU is clinically useful tool, easily accessible and highly precise for diagnostics of TS, especially for detection of VH and SAH. OU is particularly useful in two situations: first, for initial evaluation of patients in coma, to identify severe patients that require immediate therapeutical interventions. Second, in clinically stable patients of the ICU, in which the detection of TS would indicate a need for multidisciplinary interventions involving intensive medicine service, ophthalmology and rehabilitation departments. TS is a risk factor independent of intra-hospital mortality, both when diagnosed by IO and OU. Future studies with greater statistical power are needed for establishing the association of TS with functional state at 6 months after hospital discharge.

5 INTRODUCCIÓN

5.1 Cuidado neurocrítico, definición y campo de acción.

El cuidado neurocrítico es una rama de la Medicina Intensiva que se dedica al tratamiento de pacientes con patologías que implican un riesgo vital por afectación directa o indirecta del sistema nervioso central (SNC), sistema nervioso periférico (SNP) o ambos y suelen ser de causa: traumática, metabólica, quirúrgica, infecciosa, autoinmune o por lesión vascular, entre otras. Siendo las enfermedades cerebrovasculares (ECV) junto con el trauma craneoencefálico (TCE) las causas más frecuentes por afectación directa (1).

La afectación global final del SNC está determinado por dos tipos agresiones que suceden en diferentes momentos, denominadas lesiones primarias y secundarias. Las lesiones primarias, son las producidas por el daño estructural inicial provocado por la energía transmitida por el impacto, en el caso de la patología de origen traumático, implica la interacción de fuerzas estáticas y dinámicas (aceleración y desaceleración) que producen distorsiones estructurales a nivel anatómico vascular y de parénquima, además de la ocupación del espacio y destrucción del tejido circundante que produce el sangrado, como ocurre en la hemorragia intracerebral (HI). En estas circunstancias, la principal medida de impacto se centra en la prevención primaria, es decir todas las políticas de salud pública que llevan a reducir los accidentes de tráfico en caso del TCE y el control de factores de riesgo modificables en el caso de las ECV.

Por otro lado, las lesiones secundarias del SNC, son derivadas de la afectación de la autorregulación cerebral tanto a nivel hemodinámico como a nivel celular y en un contexto de interdependencia con los otros sistemas que mantienen la homeostasis global. Los especialistas en cuidado neurocrítico intervienen activamente para controlar tanto las alteraciones a nivel del SNC como a nivel general. Para el control de los fenómenos patológicos a nivel intracraneal y sistémico, se tienen diferentes herramientas de neuromonitorización y de control variables sistémicas, con el objetivo de disminuir su repercusión a nivel de estructura y función en pro de mejorar los resultados finales.

La HI destaca por su elevada morbilidad y mortalidad, entorno al 40% al mes del evento. Se dividen en primarias y secundarias, las primarias son más frecuentes y se deben a la rotura de cualquier vaso de la red vascular normal del encéfalo, cuya pared se ha debilitado por procesos degenerativos secundarios como la hipertensión arterial (HTA),

la angiopatía amiloide, etc. Las HI secundarias están producidas por rotura de vasos con anomalías congénitas, como los aneurismas, produciendo una hemorragia subaracnoidena (HSA); alteraciones de la coagulación, procesos tumorales, malformaciones arteriovenosas (MAV), abuso de drogas o la transformación hemorrágica del ictus isquémico (2) .

Por otra parte, el TCE continúa siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad en la población laboralmente activa y en series más reciente de países desarrollados, con mejores redes viales y políticas de control de tráfico, la población de mayor edad con traumatismos de baja energía es la más afectada. Esto lleva implícito un impacto considerable a nivel socioeconómico para los diferentes países. Por ejemplo, en Estados Unidos se estima que el costo anual es de unos 75 billones de dólares que incluye el costo por discapacidad y años de vida perdidos. Las investigaciones realizadas en el último siglo han identificado que la prevención y el tratamiento precoz de las lesiones secundarias son los pilares fundamentales del tratamiento, por lo que las herramientas diseñadas para identificarlas de manera rápida, precisa y reproducible adquieren un papel fundamental en el tratamiento del paciente neurocrítico (3).

Independientemente de la causa de la lesión primaria en el SNC, el cuidado neurocrítico está orientado a la prevención, identificación y tratamiento de las lesiones cerebrales secundarias. Para tal fin se han diseñado diferentes herramientas de monitorización de variables fisiológicas que permiten su identificación y en caso de detectar una alteración iniciar el tratamiento y el diagnóstico de lo que la origina. Estas herramientas de neuromonitorización pueden ser invasivas y no invasivas, como se explica a continuación (4).

5.1.1 Técnicas de neuromonitorización

La neuromonitorización consiste en la adquisición y seguimiento de variables relacionadas con la alteración del equilibrio dinámico del funcionamiento normal del SNC. Estas variables reflejan alteraciones a nivel de aporte y consumo de oxígeno, y los cambios metabólicos que llevan implícitos los procesos inflamatorios de lesión y reparación derivados del daño tisular. Estas variables pueden ser detectadas por diferentes instrumentos que pueden requerir de la invasión a nivel intracraneal para su obtención o de manera indirecta por diferentes herramientas extracraneales.

Dentro de las variables obtenidas por instrumentos invasivos se encuentra: la presión intracraneal (PIC), la variable más importante en pacientes con afectación encefálica, y cuenta con la solidez suficiente que le otorga la medicina basada en la evidencia para ser el *gold standar* para la neuromonitorización, además, de no ser posible su estimación, de manera confiable, por métodos indirectos. Puede ser obtenida por diferentes tipos de sensores de presión y se clasifican de acuerdo al lugar de implantación anatómica. De tal manera existen sensores epidurales, subaracnoideos, intraparenquimatosos e intraventriculares. En nuestro país el sensor más utilizado es el intraparenquimatoso por sus características de precisión y tener un procedimiento sencillo para su colocación. No obstante, las mediciones más precisas de la PIC son las que se obtienen a nivel intraventricular, lo cual se realiza con un catéter colocado dentro del sistema ventricular y al que se le coloca o un sensor de fibra óptica o uno convencional, permitiendo también realizar medidas terapéuticas para el control de la PIC al permitir la salida de LCR en caso de hipertensión intracraneal (HIC) (5).

Dentro de las herramientas invasivas intracraneales también se encuentran los diferentes tipos de sensores que permiten la monitorización de la presión tisular de oxígeno (PtO₂). Este último ha adquirido importancia debido a que mantener una PtO₂ por encima de 15 mmHg ha mostrado beneficios, en algunos estudios, en términos de reducción de la mortalidad y mejores resultados a los 6 meses, cuando se compara únicamente con la neuromonitorización con PIC. Sin embargo estos procedimientos invasivos conllevan riesgos inherentes, como hemorragia, formación de hematoma, neuroinfección, entre otros (6).

Existen también herramientas invasivas extracraneales para la detección de alteraciones de la perfusión cerebral. Un ejemplo de estos dispositivos es el catéter para la detección de la saturación de oxígeno de la hemoglobina de sangre venosa a nivel de la vena yugular (SvjO₂). Como su nombre lo indica es un catéter que se coloca en el interior de la vena yugular interna, con un sensor de fibra óptica que permite detectar cambios en la extracción tisular de oxígeno del parénquima cerebral, a partir de los cambios de saturación venosa a nivel de la vena yugular, de tal manera que episodios con una saturación igual o menor de 50% se asocia con peores resultados comparados con los que presentan saturaciones mayores, independientemente de la PIC y la presión de perfusión cerebral (PPC) (6). Desde otra perspectiva los cambios metabólicos generan también alteraciones eléctricas y su vez pueden producir lesiones secundarias sobreañadidas, como es el caso de las crisis convulsivas. Estos fenómenos eléctricos pueden ser registradas por métodos electroencefalográficos que pueden ser utilizados

para monitorización continua o realizarse de manera puntual por medio de electroencefalogramas (EEG). Estos registros eléctricos permiten la detección precoz de complicaciones como las crisis epilépticas y de encefalopatías metabólicas, pero también pueden detectar isquemia cerebral diferida en pacientes con HSA e ictus isquémicos entre otros. Existen en el mercado electrodos de superficie, que son los utilizados con mayor frecuencia, y electrodos profundos que se coloca a nivel intracraneal, en centros especializados. Actualmente existe controversia del beneficio de usar este tipo monitorización de manera sistemática, dado que requiere de personal cualificado para su interpretación y no se ha determinado con suficiente exactitud los diferentes patrones eléctricos que describen todas las posibles alteración estructurales o metabólicas que acontecen en esta población de pacientes (7).

5.1.2 La ecografía en la monitorización de pacientes neurocríticos

La introducción del Doppler Transcraneal (DTC) por Aslid en 1982 supuso un importante escalón en el estudio de los flujos intracraneales de forma no invasiva. Utilizando un transductor de baja frecuencia sobre un área específica, es posible obtener señales de retorno de las arterias del Polígono de Willis. Los avances tecnológicos han mejorado la facilidad y disponibilidad de la técnica y extendido sus aplicaciones, la misma ventana acústica empleada para la señal Doppler de los vasos cerebrales puede utilizarse en la obtención de imágenes en dos dimensiones del parénquima cerebral (8) .

La ultrasonografía cerebral (USC) que incluye tanto la ecografía 2D y el DTC reúne la mayoría de las características que un método no invasivo de monitorización debe poseer: costo relativamente bajo, un riesgo mínimo de lesión directa, fácilmente disponible, portátil, de alta resolución temporal y repetible. Sin embargo, como la mayoría de las técnicas no invasivas, el DTC también presenta algunas desventajas intrínsecas que pueden influir negativamente en su precisión, destacando principalmente la atenuación de la transmisión de la señal a través de los huesos del cráneo, la linealidad y la estabilidad de la señal en el tiempo. Además, las mediciones de DTC pueden ser especialmente difíciles en un cierto porcentaje de la población (hasta un 20%) que no presenta una ventana acústica adecuada para la insonación de la arteria. Por otro lado, la precisión puede no ser la principal medida de rendimiento en todas las situaciones clínicas, además de ser operador dependiente, sin embargo, dichos inconvenientes pueden compensarse con una adecuada curva de aprendizaje,

junto con la capacidad de la técnica para seguir los cambios y tendencias en exploraciones repetidas.

La USC puede ayudar a detectar lesiones secundarias y debe seguirse de confirmación inmediata por técnicas estandarizadas de imagen (angiografía cerebral, tomografía craneal de perfusión), las aplicaciones más extendidas de esta técnica en los cuidados neurocríticos son: identificación de la presencia de VSP, prueba complementaria en la certificación de la muerte encefálica, identificación de hallazgos patológicos como hematoma cerebral y desviación de la línea media (DLM) y finalmente la estimación cualitativa de la presión intracraneal (9)

5.1.2.1 Aplicaciones de la ultrasonografía cerebral en el diagnóstico del Vasoespasmo

El VSP se define como un estrechamiento reversible y tardío de los vasos cerebrales que afecta habitualmente a las arterias proximales del Círculo de Willis, siendo una de las complicaciones que siguen a la hemorragia subaracnoidea y fue descrito por primera vez por Ecker y Riemenscheider en el curso de la HSA (10). El VSP clínico es una de las causas de isquemia cerebral diferida y se presenta con síntomas y signos como hemiparesia, apraxia, afasia o descenso de la puntuación en la Escala de Coma de Glasgow (ECG) de al menos dos puntos (11). Tiene una incidencia entre el 30% y el 70% dependiendo si el VSP es sintomático o angiográfico, respectivamente y acarrea un riesgo de deterioro isquémico tardío (DIT) y muerte del 15% al 20%. Comienza habitualmente al tercer día después del comienzo de la HSA y alcanza el máximo en los días sexto y octavo (12). La arteriografía cerebral se considera el test estándar oro para la detección del VSP. Sin embargo, este procedimiento es invasivo y no exento de complicaciones, como ictus debido a embolismo cerebral, disección o ruptura de arterias cerebrales.

Debido a que la velocidad de la sangre en el interior del vaso sanguíneo es inversamente proporcional al área de sección, la reducción de ésta por el VSP va a provocar un aumento de las velocidades, para mantener el flujo sanguíneo cerebral (FSC), que está en proporción al grado de reducción de la luz del vaso, el DTC puede proporcionar información de la disminución del calibre de los vasos al mostrar aumento de las velocidades de flujo sanguíneo, como describieron Aaslid, Huber y Nornes en la circulación anterior (8). Posteriormente Lindegaard *et al.* demostraron que la arteria cerebral media vasoespástica muestra generalmente velocidades > 120 cm/seg en el DTC (13). Además, se comprobó una clara correlación entre el aumento de las

velocidades de flujo sanguíneo y la reducción del diámetro de la arteria en la arteriografía (14), siendo posible con el DTC diagnosticar VSP en las arterias cerebral media con buena sensibilidad y especificidad. Una revisión sistemática de 26 estudios ha demostrado que una velocidad media por DTC en la ACM >120 cm/seg tiene una sensibilidad del 99% y especificidad del 67% para identificar VSP (15). No obstante, no está bien establecido el rendimiento diagnóstico para otras arterias intracraneales.

5.1.2.2 Identificación por DTC del flujo sanguíneo cerebral en muerte encefálica

El examen clínico del paciente es la piedra angular para determinar la muerte por criterios neurológicos. Sin embargo, la exploración puede verse impedida por factores como alteraciones metabólicas, lesiones oculares o pupilares, lesiones en el oído medio o interno, efectos de fármacos sedantes e hipotermia, entre otros. En este contexto, el DTC puede mostrar el cese de FSC y ser una prueba complementaria para el diagnóstico de la muerte encefálica.

Inicialmente se mantiene FSC anterógrado con alteraciones limitadas al FSC en diástole, las velocidades sufren un progresivo descenso y cuando la PIC supera la presión arterial diastólica aparece un patrón de flujo retrógrado (patrón de flujo reverberante-oscilante) y en las fases finales de la hipertensión intracraneal se observa en el DTC un descenso de la amplitud del flujo en sístole, hasta formar espigas sistólicas cortas (amplitud < 50 cm/seg) que en la arteriografía corresponden con un stop del FSC en la porción petrosa o cavernosa de la carótida interna. Las espigas representan un movimiento anterógrado corto de la columna sanguínea durante el pico de presión sistólica. Por último, el movimiento de las columnas sanguíneas cesa completamente, esto se evidencia en el DTC por la ausencia de cualquier señal (16).

Un metaanálisis sobre la exactitud del DTC para el diagnóstico de la muerte encefálica que cubrió el periodo 1987 a 2014 y abarcó 1.671 pacientes encontró una sensibilidad y especificidad del 0.90 (IC 95%, 0.87–0.92) y 0.98 (IC 95%, 0.96–0.99), respectivamente. Los resultados de este metaanálisis sugieren que el DTC es un test de precisión elevada para confirmar la muerte encefálica (17). Las ventajas más importantes del DTC son la realización de la técnica a pie de cama sin tener que desplazar al enfermo fuera de la UCI, barata y la posibilidad de repetir la prueba que permite comprobar la progresión de los cambios hemodinámicos cerebrales.

5.1.2.3 Diagnóstico por ecografía de la desviación de la línea media cerebral

La DLM es una patología potencialmente mortal que debe ser diagnosticada y tratada rápidamente. Una desviación de línea media superior a 0,5 cm en el TC inicial en pacientes con TCE predice un pobre resultado neurológico con un valor predictivo positivo del 78%. En el ictus isquémico la alteración de la conciencia es directamente proporcional a la DLM en la TC. El efecto masa asociado con una DLM después de un ictus isquémico o hemorrágico se considera uno de los factores pronósticos principales (18). En 1966, Seidel et al., en pacientes con ictus isquémico, describieron un método ecográfico simple para determinar la presencia de DLM cerebral: comprendía la medición de forma bilateral de la distancia entre el cráneo y el tercer ventrículo (19).

Habitualmente, en la TC la línea media se mide a nivel del *septum pellucidum*. Los ultrasonidos se enfocan en el tercer ventrículo debido a la dificultad de visualización correcta del *septum pellucidum* y a la distorsión que producen los transductores sectoriales. La DLM se puede calcular como la diferencia entre las dos mediciones y este resultado dividido por dos. Los resultados con ecografía cerebral se correlacionan bien con los hallazgos en la TC, siempre y cuando se comparen las mismas referencias anatómicas (20). La ecografía puede pronosticar la evolución en pacientes con ictus agudo, isquémico o hemorrágico, si las mediciones se realizan precozmente (antes de las 16 horas del comienzo de los síntomas) y se conozcan con precisión al comienzo de los síntomas. En este estudio todos los pacientes con una DLM mayor de 4 mm a las 32 horas del inicio del ictus isquémico murieron (21).

5.1.3 Estimación de la PIC utilizando la ultrasonografía

Las técnicas más estudiadas de estimación de la PIC con ultrasonidos son el análisis de la forma de la onda de la velocidad de FSC y la medición del diámetro de la vaina del nervio óptico.

5.1.3.1 El análisis de la forma de onda de la velocidad FSC

En los inicios de la introducción del DTC en la clínica vascular, se observó que en las estenosis vasculares la onda de flujo sanguíneo distal podía sufrir una amortiguación de su amplitud máxima. Se desarrollaron índices que cuantificaban esos cambios, siendo el más utilizado el Índice de Pulsatilidad (IP) introducido por Gosling (22). Este índice se calcula dividiendo la diferencia de las velocidades de flujo sistólica (Vs) y diastólica (Vd)

entre la velocidad media (V_m): $IP = (V_s - V_d)/V_m$, su valor normal es $0,8 \pm 0,2$. Experimentalmente, al provocar elevaciones de la PIC en animales, se comprobó que el IP presentaba una correlación positiva. El aumento de la PIC, por su efecto sobre los vasos con paredes compresibles, provoca un aumento de las resistencias vasculares, un descenso de las velocidades diastólicas, una onda sistólica con mayor pendiente y por lo tanto un aumento de la pulsatilidad y del IP. El advenimiento del DTC permitió la búsqueda de métodos para predecir el valor de la PIC a partir de los valores del IP del flujo de las arterias intracraneales. Sin embargo, en la clínica, un aumento del IP no es específico de una elevación de la PIC, en ciertas situaciones como una caída de la presión de perfusión cerebral, el IP presenta una tendencia creciente, que puede estar relacionada con los aumentos de la PIC o con las disminuciones de la presión arterial.

El IP no tiene fiabilidad suficiente para detectar valores de PIC en los umbrales clínicos en los que se recomienda iniciar tratamiento (PIC de 22 mmHg) (23). El valor predictivo del IP puede ser relativamente alto únicamente cuando los valores de PIC son elevados (>35 mmHg). En un estudio amplio de monitorización continua en pacientes con TCE grave, cuando el IP alcanzó el valor de 1.8 la probabilidad de $PIC > 25$ mmHg fue del 40%. Con los conocimientos actuales, el IP no puede estimar la PIC con fiabilidad, en él influyen demasiadas variables dinámicas del cerebro lesionado (24).

Se han publicado ecuaciones para estimar la PIC y la PPC utilizando múltiples variables en combinación, como el IP, la presión arterial, el pico de la velocidad sistólica, la velocidad media, la velocidad diastólica final, el hematocrito, la frecuencia cardíaca o la $paCO_2$. Ninguna de estas ecuaciones ha demostrado predecir de forma fiable la PIC en el 100% de las situaciones testadas, por lo que no se recomienda su utilización clínica (25).

5.1.3.2 El diámetro de la vaina del nervio óptico como indicador de incremento de la presión intracraneal.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) circula por el espacio subaracnoideo existente entre el nervio óptico y su vaina, que es una prolongación de la membrana dural. Este espacio se comunica posteriormente con las cisternas quiasmáticas y en su zona anterior (retrobulbar) termina en fondo de saco. Debido a su arquitectura trabecular, la parte anterior de la vaina del nervio óptico es más distensible que el segmento posterior. Si no hay obstrucción al flujo de LCR, un aumento en la presión del LCR se transmite a lo largo de la vaina del nervio óptico y va a acumularse en la zona retrobulbar. Esta

estrecha relación entre el aumento de la PIC y la dilatación del espacio subaracnoideo perineural se ha confirmado con ultrasonidos (26).

Los cambios en la PIC, son seguidos (en segundos por cambios en el diámetro de la vaina del nervio óptico (DVNO). El DVNO se mide con ultrasonidos 3 mm por detrás de la línea retiniana interna peripapilar, que es la zona más distensible. Dos revisiones sistemáticas y meta-análisis de estudios que comparaban la medida del DVNO frente a monitorización de PIC invasiva, concluyen que, aunque esta técnica tiene una capacidad de predicción considerable para la identificación de valores de PIC > 20 mmHg, no se pudo identificar el valor de corte del diámetro que identifica HIC (> 20 mmHg) debido a la heterogeneidad de los umbrales de corte empleados en los estudios (4.80 mm-6.30 mm) (27).

En otro meta-análisis que abarca el periodo 1990 – 2017 con seis estudios y 352 pacientes, los autores concluyen que el punto de corte de 5 mm, con una sensibilidad del 99% y especificidad del 73%, Por lo que es válido para identificar la hipertensión intracraneal de forma no invasiva en servicios de emergencia y UCIs, aunque son necesarios más estudios para confirmar estos resultados (28). En definitiva, la medición del DVNO con ultrasonidos nos proporciona una información cualitativa y puntual, no reemplaza a la medición invasiva de la PIC y puede incluir de forma errónea a cerca del 5%-15% de los pacientes en uno de los dos grupos (PIC alta o normal).

5.2 Síndrome de Terson, definición, etiología y fisiopatología.

5.2.1 Anatomía del globo ocular

Los globos oculares tienen una forma de esfera ovoide de unos 23 mm de diámetro y ocupa la mitad anterior de la órbita. Pesa alrededor de 7 gr y su consistencia es firme, dando la sensación de ser un cuerpo duro y solido debido a la presión de los líquidos que contiene. Con relación a la de la órbita, el vértice de la cornea está situado casi en la línea recta que uniría los salientes de los rebordes orbitarios superior e inferior. Con relación a una línea recta que uniera los bordes interna y externo de la orbita, la cornea se encontraría muy por delante. Así pues, el reborde superior de la orbita excede y domina al globo en una función de protección, pero el globo a su vez rebasa por delante los otros tres bordes. Esta relación del globo ocular con la base de la orbita pueden variar según los individuos y dependen de lo que se ha da llamar “estado de plenitud de la cavidad orbitaria”, esto es, el desarrollo más o menos considerable del tejido adiposo retroocular. Posterior al globo se encuentra el complejo vasculonervioso, muscular y

adiposo separado dentro de la orbita por la capsula de Tenon. El globo esta constituido del exterior al interior por tres capas o t nicas. La primera capa es fibrosa y se llama esclerótica; la segunda es vascular, llamada  vea y su parte posterior recibe el nombre de coroides; y la tercera es más sensorial y se llama retina (29).

El humor vítreo esta constituido en un 99% de agua, el 1% restante está formado por ácido hialurónico y colágeno, lo que le otorga la consistencia gelatinosa y la transparencia que le caracteriza. El cuerpo vítreo está delimitado posterolateralmente por la membrana interna limitante que le separa de la retina; anterolateralmente por el epitelio no pigmentario del cuerpo ciliar y en la parte anterior se encuentra delimitado por la parte posterior de la capsula del cristalino y sus fibras zonulares. La proporción de espacio que ocupa el humor vítreo corresponde al 80% del volumen del ojo, aproximadamente 4 ml. El cuerpo vítreo esta firmemente adherido a la retina en tres lugares: la fijación mas fuerte es anterior a la base del vítreo, seguido por la cabeza del nervio óptico y la vasculatura retiniana (30).

5.2.2 Definición y etiología del síndrome de Terson

El termino de ST fue acuñado por primera vez por Paunoff en 1962, definiéndolo como la presencia de HV en contexto de HSA. Sin embargo, 20 años después la Académica Americana de Oftalmología definió de manera oficial su carácter sindrómico y lo diferenció entre hemorragia intraocular (HIO) y el ST. No obstante, en el año 2012 la misma organización revis  la definición y redefinió que cualquier hemorragia intraocular asociado a hemorragia intracraneal y elevación de la PIC se puede denominar como ST o HIO. Las posibles localizaciones de la hemorragia en el ST pueden ser subretiniana, retiniana, subhialoidea y vítreo (31), (32). Por otra parte, a nivel oftálmico la expresión clínica es la disminución de la agudeza visual en grado variable pudiendo llegar a la percepción únicamente de la luz, dependiendo principalmente del tamaño de la HIO. La sangre en el globo ocular puede inducir la formación de membranas epirretinales, las cuales se asocian tracciones y desprendimiento de retina, hemosiderosis y cataratas. Usualmente el tratamiento es conservador y se opta por vitrectomia cuando existe importante compromiso visual (33).

El ST desde sus primeras descripciones se ha asociado a la HSA. Se ha intentado relacionar su incidencia con respecto a la localización del aneurisma sin lograr encontrar diferencias estadísticamente significativas (34). No obstante se ha diagnosticado en TCE grave, de hecho existe una publicación con una incidencia similar a la HSA (35),

HI, estrangulaciones (36), crisis hipertensivas, tumores y de causa iatrogénica durante procedimientos que pueden elevar rápidamente la PIC. Concretamente se han descrito casos en el transcurso de la colocación de parches hemáticos en la cefalea postpunción o infusión de suero fisiológico durante punciones epidurales y en la realización de ventriculostomías endoscópicas del tercer ventrículo (37)(38).

5.2.3 Aspectos fisiopatológicos del ST.

Desde la descripción inicial del ST, el mecanismo por el cual ocurre la HIO ha sido controvertida y se ha centrado fundamentalmente en dos teorías, existiendo evidencias científicas de las dos, pero también continúan dejando abiertos varios interrogantes.

La primera teoría propone que la hemorragia proviene de la vaina del nervio óptico a través de la lamina cribosa, es decir que la sangre proviene del espacio subaracnoideo intracraneal, debido a que el nervio óptico este cubierto por las mismas meninges que el cerebro. El espacio subaracnoideo se encuentra delimitado por la lamina cribosa en el polo posterior del globo ocular, la cual se encuentra perforada por los axones del nervio óptico junto con los vasos sanguíneos (arteria y vena central de la retina), lo que hace que teóricamente sea posible. Sin embargo, no se ha identificado en los estudios histológicos evidencia de la comunicación a través de la lamina cribosa (39) (36). Por otra parte, Gaunt *et al.* describieron un caso clínico de HSA por rotura de un aneurisma en la arteria coroidea anterior, donde identifican hemorragia bilateral en las vainas de los nervios próximos a la lamina cribosa junto con el ST. Previamente no se había descrito en los estudios de anatomía patológica la presencia de hemorragia en las vainas de los nervios ópticos a menos de 3 mm de la lamina cribosa (40) (41). Por otro lado Ogawa *et al.* demuestran la comunicación entre el globo ocular y el espacio subaracnoideo a nivel peripapilar, a través de la identificación de fuga de fluoresceína al interior del vítreo en un paciente con ST secundario a HSA aneurismática (42).

La segunda teoría sostiene que la HIO ocurre como resultado de la ruptura vascular por congestión venosa a nivel de la capa vascular contigua a la retina y una incapacidad de las anastomosis venosas coroidales de desviar el flujo sanguíneo de manera aguda, cuando ocurre un incremento súbito de la PIC transmitida alrededor del nervio óptico y específicamente por la compresión que ocurre a nivel de la lamina cribosa, la cual no es distensible, produciendo congestión del drenaje sanguíneo de la vena central de la retina (39)(41). Las evidencias que sostienen esta teoría se encuentran respaldadas por lo hallazgos del estudio de Ko *et al.* donde estudiaron 109 cadáveres que se

diagnosticaron de ST secundario a TCE, HSA y HI de etiología no definida. Encontraron hemorragias multifocales a lo largo del nervio óptico, es decir a nivel de la duramadre, piamadre y espacio subaracnoideo. Demostrando que la extensión de la hemorragia intracraneana por el espacio subaracnoideo no es la única vía para alcanzar el interior del globo ocular. Estos hallazgos sugieren que las hemorragias pueden provenir de los vasos nutricios de la vaina y el nervio. Lo que se puede demostrar es que independientemente de la fuente del sangrado y de su etiología, todos los casos presentaron incremento agudo de la PIC (31) (35).

Michalewska *et al.* utilizaron la tomografía de coherencia óptica (TCO) de alta resolución para el estudio de nueve ojos de cinco pacientes con ST que tenían indicado la realización de la vitrectomía. En este estudio intentan definir como entra y se distribuye la sangre en el interior del ojo. Para tal fin plantean, previo a la intervención quirúrgica, la realización de una oftalmoscopia y ecografía en modo B, para posteriormente de la realización de la vitrectomía realizar la TCO de alta resolución en varias oportunidades y en un periodo de tiempo previamente definido. Con el análisis de las imágenes, sugieren que ambas teorías pueden ser correctas, de hecho, al parecer se complementan. Según las imágenes, la sangre puede provenir de la ruptura vascular en las coroides y alrededor del nervio óptico; también concluyen que la sangre puede entrar a la cavidad vítrea en diferentes vías: cerca del nervio óptico, a lo largo de los vasos retinianos y sub-retinianos (43) .

5.3 Antecedentes históricos del síndrome de Terson

La primera asociación entre la hemorragia vítrea (HV) y la HSA, fue hecha en 1881 por el oftalmólogo alemán, Moritz Litten (44). Nueve años después el oftalmólogo francés Albert Terson publicó un caso de hemorragia cerebral junto con HV, el caso debutó con hemiplejía al despertar, que podría relacionarse con un ictus hemorrágico en lugar de HSA; de hecho Terson reconoce que no estaba seguro del diagnóstico estructural a nivel intracraneal (45). En 1962, Paunoff, describe una serie de 16 casos de HV en pacientes con HSA, a este hallazgo lo define como Síndrome de Terson (ST) en honor a los casos descritos por Albert Terson en 1900 y 1926 (46), diferenciándolo de las otras localizaciones de HIO.

En 1963 Castren emplea el término de ST para describir una serie de ocho pacientes con edad media de 45 años con HSA. El diagnóstico es realizado por oftalmoscopia indirecta (OI). En cinco casos identificaron HV en los dos ojos. Además, propone el

mecanismo fisiopatológico de la HV. Sugiriendo que el sangrado intraocular es producido por la ruptura de las vénulas de la retina inducida por la congestión venosa, a consecuencia de un incremento súbito de la PIC, en lugar de provenir del espacio subaracnoideo, a través de la vaina del nervio óptico, ya que implicaba una comunicación a nivel de la lámina cribosa que no se había podido identificar (39).

En 1975 Kahn *et al.* publicaron cuatro casos de HV, de los que se demostró la presencia HSA aneurismática en la arteriografía en dos casos; en un caso se diagnosticó de HSA no aneurismática y el último caso correspondía a un recluso que consultó por cefalea y disminución de la agudeza visual, después de haber sufrido una agresión por sus compañeros, tres semanas antes de consultar. La agresión consistió en un TCE con pérdida de consciencia por un período de tiempo no definido y signos de estrangulamiento. Curiosamente estos dos últimos casos presentaron una evolución favorable recuperando su agudeza visual 20/20 al final del seguimiento, de cuatro meses y cinco años respectivamente (36). En esta publicación se describe por primera vez etiologías diferentes de la HSA aneurismática como causa del ST, además se reafirma la teoría propuesta por Castren *et al.* de aparición HV en el contexto de un incremento súbito de la PIC, independientemente de la causa.

La primera descripción que relaciona la presencia HIO como una variable que influye en la gravedad y el pronóstico de los pacientes con HSA la realizó Fahmy en 1973, con una cohorte de 195 pacientes con HSA reclutados prospectivamente y diagnosticados anatómicamente: por medio de cirugía (144 casos), autopsia (51 casos), o ambos (26 casos); encontró también que los pacientes con HIO tenían una mayor frecuencia de signos clínicos de elevación de la PIC como son el papiledema y la pérdida de consciencia (47). No obstante, es Shinoda *et al.* en 1983 fueron los primeros en encontrar una relación entre el ST (HV en pacientes con HSA) y una peor evolución y mortalidad; en su estudio incluyeron de manera prospectiva 172 casos con HSA, encontrando una incidencia de HIO de 18,6% que correspondía a 32 casos, adicionalmente se identificó cuatro casos con ST (2,3%), igualmente describen un incremento en la incidencia de HIO y ST a medida que empeoraba la puntuación en la escala de Hunt y Hess y un incremento de la mortalidad (48).

En 1986 Thomas *et al.* describieron siete casos de ST con HSA, en su mayoría de causa aneurismática. Describe las características clínicas, ecográficas e histológicas de la estructura en forma de domo observado en el polo posterior del ojo (coroides) con ST. Es el primer estudio en emplear la ecografía como herramienta diagnóstica; utilizaron el

modo A y el B de ultrasonidos, ya que al realizar la exploración con el modo B, no se podía diferenciar con certeza entre el desprendimiento de retina y el ST, mientras que cuando se realizaba con el modo A se podía diferenciar la retina de la membrana epirretinal. La obtención de las muestras de tejidos oculares se realizó durante la vitrectomía de dos casos, de los cuales extrajeron tejido epirretinal de la superficie de la macula densa; también se obtuvieron dos globos oculares del paciente que falleció y se le realizaron las tinciones histológicas para su estudio con microscopia de luz y de electrones. Al finalizar el estudio, con la oftalmoscopia y la exploración ecográfica lograron identificar la membrana en forma de domo en diez ojos como hallazgo relevante para su diagnóstico. El estudio histológico de los globos oculares reafirma la teoría de que no existe una comunicación directa entre el globo ocular y el espacio subaracnoideo (41).

A finales del siglo XX, se empezaron a proponer otras técnicas diagnósticas de la HIO y el ST como la TC incluyendo los globos oculares en pacientes con patología intracraneal, en razón de que el diagnóstico por oftalmoscopia requiere de la dilatación de las pupilas, por lo que siendo estas un importante indicador clínico de empeoramiento neurológico no está indicada su realización. En este sentido Swallow *et al.* publicaron un estudio en el cual identificaron de manera retrospectiva 11 casos diagnosticados al alta de HIO o ST y un caso reclutado de manera prospectiva, para un total de 12 casos. En estos pacientes revisaron las imágenes de TC de las orbitas y las compararon con 10 estudios de TC, de pacientes sin HIO ni ST como control; la revisión y comparación de los estudios fue realizada por tres radiólogos que desconocían los antecedentes de los pacientes. Encontrando en ocho pacientes signos sugestivos de hemorragia retiniana manifestada por nódulos o crestas de 3-5 mm de diámetro, ligeramente hiperdensas con respecto al humor vítreo en los casos con diagnóstico previo de ST o HIO. El grado de concordancia entre los estudios retrospectivos con HIO o ST con respecto a los controles y entre los revisores fue alta, sin embargo la realización sistemática para el diagnóstico de ST o HIO por TC incluyendo las orbitas no supera a las lesiones inducidas por radiación a este nivel (49). Por otra parte en la literatura publicada se describen algunos casos diagnosticados con resonancia nuclear magnética (RNM) como hallazgos incidentales (50) (51).

De esta manera, al final del siglo XX se tenía claridad de que existían diferentes localizaciones de la hemorragia ocular causadas por diferentes etiologías, incluyendo a los niños con TCE por violencia infantil “*shaken baby syndrome*”, cuyo primer caso fue publicado por Poepe *et al.* en el 94 (52). La presencia de la HIO tenía en común un

incremento súbito de la PIC y solo recibía la denominación de ST cuando existía hemorragia en el humor vítreo, así lo había definido la Academia Americana de Oftalmología en 1985. También se tenía algún grado de evidencia de que su presencia podría relacionarse con casos más graves, mayor mortalidad y signos clínicos de PIC elevada; y algunas evidencias del mecanismo fisiopatológico de producción de la HI y el ST (36).

5.4 Aspectos epidemiológicos del Síndrome de Terson.

La definición del ST, como se explicó previamente, ha ido cambiada con el tiempo, por lo que la literatura disponible antes del 2012 mantiene la diferenciación entre HI y el ST refiriéndose a este último como la presencia de sangre en el humor vítreo en pacientes con patología intracraneal de tipo hemorrágico; en este apartado mantendremos esta diferenciación para definir con mayor claridad sus aspectos epidemiológicos antes del 2012, especialmente en HSA e intentaremos hacerlo también en las otras patologías donde se ha descrito.

A nivel nacional existen pocos trabajos en este campo, únicamente existe un estudio de ST con HSA y ningún caso publicado en pacientes con ictus hemorrágico y TCE. En HSA el primer estudio publicado fue en 1979 por Gutiérrez Díaz *et al.* con una cohorte de 19 pacientes, en la que diagnosticaron cuatro pacientes con ST por OI. De los cuales dos murieron en las primeras 24 horas y presentaron grandes hemorragias subhialodeas bilaterales. Los otros dos casos, presentaron hemorragias vítreas y retinianas y afectación unilateral en uno de los casos (53). En la última década se ha publicado cuatro casos más, uno de ellos diagnosticado con ayuda de la EO identificando una hemorragia a nivel intrarretiniano, posteriormente confirmado por OI (54).

En cuanto a los pacientes con HSA, McCarron *et al.* realizó una revisión sistemática de la literatura incluyendo todos los artículos publicados desde 1966 hasta 2003 en las bases de datos (Pubmed, Embase), utilizando como términos de búsqueda ST, hemorragia vítrea y HSA. Encontrando que la incidencia del ST en la HSA es del 13%, siendo bilateral en el 56% de los casos, presentan una mayor gravedad valorada con la escala de Hunt y Hess y una mayor mortalidad, alcanzando en algunos estudios un 43%; con una media de edad de 51,7 años, siendo más frecuente en las mujeres con una relación 2:1 (55). En estudios más recientes donde se usa la nueva definición, describen una incidencia que oscila entre 14,8 % y el 40%, no se detectaron diferencias

en la distribución de posibles factores de riesgo como el género, la hipertensión arterial (HTA), el hábito tabáquico, la diabetes mellitus (DM), de hecho, los pacientes con ST y DM, no tenían retinopatía previa a la HIO. De manera similar los pacientes con HV presentaron una mayor gravedad valorada con el Hunt y Hess y mayor mortalidad (56). Por otra parte cuando hablamos de HIO excluyendo la hemorragia vítrea, esta tiene una incidencia que oscila entre 18% al 29%, con similares asociaciones con respecto a la gravedad, la mortalidad y además, estos pacientes presentan mayores periodos de pérdida de consciencia y papiledema (36) (47) (48).

En el TCE, el ST tiene una incidencia que está pendiente de ser confirmada por más estudios, dado que actualmente existen, únicamente, dos estudios publicados con bajo poder estadístico. El primero lo realiza Medele *et al.* prospectivamente reclutaron 22 pacientes consecutivos con TCE y HSA, encuentra una incidencia similar en las dos patologías, entorno al 44%. Czorlich *et al.* identificaron una incidencia del 3% en una serie de 32 pacientes, siendo esta la cohorte más grande publicada hasta el momento, también se identifica que es más frecuente en hombres, con una mediana de edad de 57 años con un rango (20-81 años), presentaron ECG inicial de 11 puntos con desviación típica (DT) \pm 4, no se identificaron lesiones intracraneales específicas que se asociaran con una mayor frecuencia con el ST (57).

En cuanto HI, el único estudio publicado con una serie de 22 pacientes, describió una incidencia de 9.1%, con una ECG inicial de 11,6 con DT \pm 4. No identificaron diferencias en cuanto al volumen del hematoma entre los pacientes con ST y sin ST, de igual forma no hubo diferencias en cuanto a su recuperación funcional; no obstante el estudio cuenta con pocos pacientes para asumir estos resultados como reales (57). Las demás etiologías que se describen se hallan representadas por casos clínicos aislados por lo que no es posible describir sus características epidemiológicas.

5.5 Pruebas utilizadas para diagnosticar el Síndrome de Terson.

La prueba de referencia para el diagnóstico del ST es la OI con dilatación farmacológica de la pupila. En pacientes con lesiones intracraneales, los cambios pupilares indican incrementos de PIC que requieren actuaciones diagnóstico-terapéuticas inmediatas, por lo que de manera aguda no es posible su realización (41). Dada la repercusión en la calidad de vida del enfermo y la reversibilidad de la disminución de la agudeza visual con el tratamiento adecuado, se ha planteado diferentes alternativas para realizar un diagnóstico precoz, fundamentalmente se ha propuesto el uso de la TC, la RMN y la

ecografía ocular.

Los pioneros en el uso de la TC como herramienta diagnóstica en el ST y en pacientes neurocríticos fue el grupo de Swallow *et al.* en su estudio incluyen pacientes con TCE y HSA. Realizaron una revisión de las imágenes obtenidas de los globos oculares cuando se realiza una TC de cráneo de manera habitual en el contexto agudo del paciente. En el estudio identifican dos signos radiológicos compatibles con ST que consisten: el primero en una imagen nodular hiperdensa sobre la superficie de la retina, y el segundo también una imagen con similar densidad en forma de media luna sobre la región más posterior del globo ocular. Con estos hallazgos se puede diagnosticar cerca del 70% de los casos con ST (49). Posteriormente Koskela *et al.* determinan la sensibilidad y especificidad de la tomografía en el diagnóstico del ST en una cohorte de 121 pacientes reclutados prospectivamente; en el estudio el ST, fue definido como la presencia de hemorragia vítrea o subhialoidea. Con esta definición se consideró como signos radiológicos diagnósticos: la presencia de nódulos hiperdensos en la pared posterior del ojo, la imagen hiperdensa en forma de semiluna sobre la superficie de la retina y por último un engrosamiento hiperdenso en la pared posterior del globo ocular. Estos hallazgos fueron identificados por dos radiólogos de manera independiente y su presencia fue comparada con la OI. Estos hallazgos tienen una sensibilidad del 42% y una especificidad del 97%, y el grado de concordancia identificado entre los radiólogos obtuvo un Kappa (κ) de 0.69 con IC 95% de 0,56-0,82. Una de las principales limitaciones de la TC es que las imágenes de los ojos adquiridas se realizaron en el contexto de los protocolos de protección radiológica para disminuir radiaciones innecesarias, de tal manera que no se realizó una técnica específica para la detección de HIO, de hecho aclaran que el balance entre el riesgo y el beneficio no justifica el modificar la realización de la TC incluyendo las orbitas, para obtener una exploración radiológica óptima de los ojos. No obstante las imágenes habituales proveen una sensibilidad y especificidad que se debe tener en cuenta al momento de realizar una interpretación de los estudios tomográficos (58).

Una alternativa para el diagnóstico por imágenes del ST sin que conlleve un riesgo de irradiación, lo ofrece el uso de la ecografía para la exploración del globo ocular, que apenas produce algún efecto adverso. Baüerle *et al.* realizaron el primer estudio donde comparan la precisión diagnóstica de la ecografía ocular en modo B, con las imágenes obtenidas del TC convencional y la OI en 46 pacientes con HSA aneurismática. Encuentran en sus resultados que la ecografía ocular (EO) en modo B tiene una sensibilidad para detectar hemorragias vítreas y prerretinianas del 100%, mientras que

para las hemorragias retinianas tiene una sensibilidad del 44% y una especificidad del 100%; en este estudio las exploraciones radiológicas con TC tuvieron una sensibilidad para las hemorragias prerretinianas y vítreas del 60% y una especificidad del 96%, demostrando de esta manera la superioridad de la EO en el diagnóstico del ST. Por otra parte, nos advierten de las limitaciones del estudio que incluye el limitado tamaño de la muestra y las diferencias temporales en cuanto a la exploración radiológica, la EO y de la OI por lo que no se puede precisar el momento exacto de ocurrencia de las hemorragias o de su progresión, de hecho nos aclaran que únicamente se realizó la exploración ecográfica a seis pacientes el mismo día que ingresaron (59).

5.5.1 La ecografía ocular como herramienta diagnóstica en la patología ocular.

La EO es un examen extendido y empleado para la evaluación oftálmica hace más de 20 años sin contraindicaciones a excepción de traumatismo importante en las orbitas y los ojos; ejemplo de sus usos, destaca el estudio de distintos tumores intraoculares como el melanoma, las metástasis y linfomas, también se emplea en el diagnóstico de desprendimientos de retina y otras patologías intraoculares. Los efectos secundarios atribuibles a la exposición del ojo a transductores de alta frecuencia de uso habitual, no han sido descritos en seres humanos. En estudios animales, se ha expuesto las córneas y retinas de conejos a frecuencias de ultrasonidos entre 10 y 60 MHz durante más de 30 minutos sin presentarse efectos secundarios. Sin embargo, la energía mecánica transmitida al ojo por las oscilaciones alta frecuencia (10-14 MHz) podrían calentar el líquido intraocular y producir fenómenos de cavitación. Por lo tanto, es importante limitar el tiempo de exploración. La recomendación de expertos es realizar la exploración de cinco minutos por ojo, utilizando sondas entre 10 y 14 MHz en modo B (60) (61).

En los últimos años las exploraciones ecográficas en los servicios de urgencias se han ido posicionando como una herramienta útil debido sus características invaluable en el diagnóstico fisiopatológico de diferentes patologías de causa médica, traumática y en la detección de complicaciones con riesgo vital. Específicamente en el campo de la EO se ha utilizado en un amplio espectro de situaciones como: la detección de cuerpos extraños a nivel periorbitario e intraocular, patologías vasculares, desprendimientos de retina, HIO de causa no traumática, detección de papiledema y síndromes neurológicos con HIC. Entre los hallazgos publicados de la EO en los servicios de urgencias conviene destacar la identificación de subluxaciones del cristalino, rupturas oculares, infecciones, hematomas retrobulbares, enfisema orbital, alteraciones hemodinámica intraoculares y cambios en el DVNO que sugieren patología intracraneal (62).

En el área de Medicina Intensiva y en lo concerniente a los pacientes neurocríticos, se tiene una amplia experiencia en el estudio ecográfico de estructuras como la valoración del DVNO en relación con elevación de PIC. De hecho se ha encontrado una correlación importante ($R^2=0,8$) entre la elevación de la PIC y el DVNO definiendo un punto de corte de 5,7 mm, descartándose HIC con valores inferiores, con una buena especificidad y valor predictivo negativo alto (63). También existen estudios donde se correlaciona episodios agudos de elevación de la PIC seguido del incremento en el DVNO. En el estudio de Maissan *et al.* con 18 pacientes con TCE grave, utilizaron maniobras como la aspiración traqueal que habitualmente incrementan la PIC, para realizar una correlación entre este incremento de la PIC y el DVNO. Para ello utilizan como punto de referencia un diámetro de 5 mm como límite superior del DVNO, identificando con este punto de corte un R^2 de 0,8 entre valores superiores de 5 mm y una PIC por encima de 20 mmHg (64). El punto de corte lo definen a partir de los resultados de las publicaciones previas (65).

El diagnóstico por EO del ST, se ha descrito desde hace más de 30 años. Sin embargo, el único estudio publicado en el que se determina la validez interna y la validez externa, entre la EO comparada con la OI con dilatación pupilar y además incluye, la curva de aprendizaje del personal del área de Medicina intensiva y Neurología, fue realizado por Czorlich P *et al.* en pacientes con HSA. En su trabajo incluyeron durante 52 pacientes (explorándose 104 ojos) en un periodo de 14 meses, con diagnóstico de HSA realizado por TC convencional, RMN o punción lumbar. Utilizan el equipo convencional de ultrasonidos de la unidad, con una Sonda de alta resolución de *General Electrics* de 10 MHz. Las exploraciones fueron hechas por dos investigadores de manera independiente, uno de ellos fue un residente de neurocirugía sin experiencia, y el otro un neuro-oftalmólogo, experto en este campo. El residente fue instruido por el neuro-oftalmólogo y realizó las prácticas en 20 voluntarios sanos. Durante el estudio se observa una rápida curva de aprendizaje para el diagnóstico del ST con ultrasonidos, después de 26 pacientes, la sensibilidad incrementó del 60% al 100% y la especificidad del 91,1% al 100%, por parte del residente. Al final del estudio identificaron una proporción del 21,2% por la prueba de referencia, con estos resultados la ecografía ocular alcanzó una sensibilidad y una especificidad del 81,8% y el 100% respectivamente. En cuanto a la validez externa determinaron un valor predictivo positivo (VPP) del 63,6% y para el valor predictivo negativo (VPN) un 95,7%. Siendo más frecuente en pacientes con peor ECG inicial y de Hunt- Hess (57).

Ante esta perspectiva, la utilidad de la ecografía ocular en el diagnóstico del ST, la consolida el estudio de Bäuerle *et al.* en el que se demuestra la superioridad en el rendimiento diagnóstico con respecto a la TC, con algunas limitaciones como se comentó previamente, pero dándonos una evidencia clara en cuanto al perfil de la seguridad de los ultrasonidos comparados con la radiación ionizante de la tomografía (59).

6 HIPÓTESIS

Los pacientes neurocríticos (HSA, TCE y HI) con ST podrían ser un grupo de pacientes con lesiones de mayor gravedad, hecho que implicaría un pronóstico desfavorable a corto y largo plazo. De ser posible su identificación precoz con la ecografía ocular, la cual es una herramienta accesible, fácil y reproducible, permitiría implementar medidas terapéuticas precoces y quizás más agresivas para el control de la presión intracraneal, lo que supondría un mejor pronóstico.

7 OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

Establecer la relación entre la presencia del síndrome de Terson en los pacientes neurocríticos, con la gravedad clínica, la mortalidad y su pronóstico evaluado a los seis meses.

7.2 Objetivos específicos

1. Definir la utilidad clínica de la ecografía ocular en la detección del síndrome de Terson en pacientes neurocríticos.
2. Determinar la incidencia del Síndrome de Terson en cada entidad neurocrítica estudiada: trauma craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea y hemorragia intracerebral, identificado por ecografía ocular y/o oftalmoscopia indirecta.
3. Establecer la implicación pronóstica del Síndrome de Terson, a corto y largo plazo, diagnosticado tanto por ecografía ocular como por oftalmoscopia indirecta.

8 PACIENTES Y MÉTODOS

8.1 Tipo de estudio^o

Se trata de un estudio observacional, analítico de casos y controles anidado en una cohorte con reclutamiento prospectivo y unicéntrico.

8.2 Aspectos éticos y consentimiento informado

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz. El consentimiento para participar en el estudio fue firmado por el participante en caso de estar capacitado para ello o por el familiar más cercano, en caso contrario. En caso de recuperar las capacidades intelectuales suficientes para comunicarse y comprender el estudio, se solicitó el re-consentimiento para participar en el estudio. Modelos de consentimientos informados se encuentran adjuntos en el apartado de Anexos.

Los datos epidemiológicos y analíticos utilizados se obtuvieron por explotación de formularios del sistema informático HP-Doctor®. De igual forma los resultados analíticos y de imágenes han sido extraídos de la Estación Clínica (LabTrack ®). Los datos de filiación fueron codificados según la ley de protección de datos vigente, y posteriormente ajustados acorde al reglamento publicado por la Unión Europea en 2016/679 y puesto en práctica en España partir de mayo del 2018.

8.3 Localización del estudio

El estudio se desarrolló en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario La Paz- Carlos III- Cantoblanco (HULP). El HULP es un centro hospitalario público de tercer nivel, dependiente de la Comunidad de Madrid, situado en la zona norte de Madrid. Consta de casi 200.000 metros cuadrados de estructura y está compuesto por 18 edificios que forman los cuatro hospitales principales: Hospital General, Hospital Maternal, Hospital Infantil, y Hospital de Traumatología y Rehabilitación.

El servicio de Medicina Intensiva esta dividido físicamente en dos unidades. La unidad de Quemados ubicada en la planta cuarta del edificio de Traumatología y Rehabilitación, cuenta con diez camas equipadas para el cuidado específico de quemados críticos, postoperatorios de microcirugía y cuidados especializados de lesiones extensas a nivel cutáneo. La Unidad Polivalente con 20 camas, ubicada en la planta primera del edificio

del Hospital General. Atienden una media de 1.100 pacientes/año, con una gravedad valorada según APACHE-II a las 24 horas que oscila entre 20-24 puntos. De los cuales el 25% ingresan por patologías con afectación del sistema nervioso central.

8.4 Población de estudio

Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron en un periodo de 16 meses consecutivos durante los años 2017-2018, en el Servicio de Medicina Intensiva, que cumplieron los criterios de inclusión, ninguno de exclusión y dieron su consentimiento. En el apartado de anexos se incluye el modelo de consentimiento informado.

El tiempo de reclutamiento fue establecido según el tamaño de la muestra determinado para cada patología. Para la muestra de la HSA se incluyeron los casos suficientes hasta identificar una incidencia similar a estudio previos (18-29%) y con una gravedad similar o superior. Para la muestras de TCE y HI se utilizó un tamaño muestral superior a los estudios publicados previamente y el tamaño de la muestra que se determinó para la HSA, previendo que nuestros pacientes pudiesen tener una mayor de gravedad evaluada con las escalas validadas por la comunidad científica.

8.4.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes neurocríticos ingresados en la UCI con diagnóstico clínico y por imagen radiológica de: HSA, TCE y HI.

8.4.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con patología ocular previa (glaucoma) o aguda que impida la realización de técnica de ultrasonidos (trauma ocular) o la dilatación pupilar.
- Patologías que aumenten el diámetro del nervio óptico (neuronitis óptica, quiste aracnoideo del nervio óptico, trauma del nervio óptico, masa del seno cavernoso, masa orbital anterior.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes o familiares que no dieron su consentimiento.

8.4.3 Definición de casos:

Los casos fueron definidos como los pacientes en los que se detectó la presencia de sangre a nivel intraocular mediante OI o EO que cumplieron los requisitos de inclusión,

ninguno de exclusión y que dieron su consentimiento.

8.4.4 Definición de controles:

Los controles fueron definidos como los pacientes en los que no se identificó la presencia de sangre a nivel intraocular mediante OI o EO y que cumplieron el criterio de inclusión, ninguno de exclusión y que dieron su consentimiento

8.5 Técnica de exploración diagnóstica por oftalmoscopia indirecta

La OI, fue realizada por el servicio de oftalmología, previa dilatación de la pupila tropicamida con una concentración de 10mg/ml administrada en forma de colirio, pautada según ficha técnica (1 gota en cada ojo, repitiendo dosis a los 5 minutos de la primera aplicación). Los hallazgos fueron documentados de manera escrita en un diagrama topográfico de la anatomía ocular preestablecido por los oftalmólogos y recogido en una carpeta específica acorde con las políticas de protección de datos.

La dilatación pupilar se realizó previa estabilidad neurológica del paciente, valorada por imagen con TAC craneal y PIC en rangos de normalidad, por lo que se acordó realizar la OI transcurrida la primera semana de ingreso o antes si contaba con prueba de imagen reciente con estabilidad de las lesiones y tenía monitorización invasiva de la PIC. Siendo conscientes de que la eliminación de la sangre intraocular por procesos fisiológicos es un proceso lento que puede tardar semanas o incluso meses, por consiguiente, el tiempo en el que se realiza la OI no sesga su diagnóstico.

8.6 Técnica exploración diagnóstica por ecografía ocular

La exploración ecográfica se realizó en las primeras 72 horas de ingreso; se utilizó el sistema de diagnóstico ultrasónico portátil *SonoSite® MicroMaxx®*, empleando un transductor de 7-13 Mhz, Las imágenes se almacenaron en tarjetas *compact flash* y se descargaron en el ordenador con los programas *Sitelink Image Manager 3.5 ®* e *Irfanview 3.31*. Los estudios ecográficos se realizaron con técnica estéril, guantes, funda del transductor y gel. De tal forma que se aplicó una capa fina de gel estéril sobre los párpados cerrados, la mano que sujetó el transductor se apoyó ligeramente en la frente del paciente para evitar una presión excesiva del transductor sobre el globo ocular (ver figura de exploración EO, en anexos). El área de exploración tuvo una profundidad de 4 cm.

8.7 Variables del estudio

8.7.1 Variables demográficas

Los datos demográficos recogidos fueron:

- Edad: en años.
- Sexo: mujer, hombre.
- Raza: codificación: caucásicos y otros.

8.7.2 Diagnóstico neurológico al ingreso

- TCE: codificación numérica, 1.
- HI: codificación numérica, 2.
- HSA: codificación numérica, 3.

8.7.3 Escalas de valoración de la gravedad de los pacientes:

- Escala de coma de Glasgow inicial: Realizado por el servicio médico extra o intrahospitalario: codificada como variable cualitativa ordinal del 3 al 15, teniendo en cuenta los parámetros clínicos (tabla 1), a menor puntuación mayor gravedad, (66).

Tabla 1. Escala de Coma de Glasgow

Apertura ocular		Respuesta Motora		Respuesta Verbal	
Respuesta		Respuesta		Respuesta	
Espontánea	4	Obedece	6	Orientada	5
A la palabra	3	Localiza el dolor	5	Confusa	4
Al dolor	2	Retirada al dolor	4	Palabras inapropiadas	3
No apertura	1	Flexión anormal	3	Sonidos incomprensibles	2
		Extensión anormal	2	No respuesta	1

- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE-II): Variable recogida transcurridas 24 horas de ingreso, utilizando las medidas más graves a nivel clínico y analítico. Puntúa también la edad y las comorbilidades previas, se codifica como variable cualitativa ordinal del 0-67, a mayor puntuación, mayor mortalidad esperada, Ver (tabla 2) en anexos.
- Escala de Hunt y Hess: Codificada como variable cualitativa ordinal según los parámetros clínicos. A mayor puntuación peor pronóstico(ver tabla 3) (67).

Tabla 3. Escala Hunt y Hess

Grados	Criterios
Grado 0	Aneurisma íntegro
Grado I	Asintomático o mínima cefalea y ligera rigidez de nuca
Grado II	Cefalea moderado-grave, rigidez de nuca y no focalidades, excepto parálisis de pares craneales
Grado III	Somnolencia, confusión, focalidades moderadas
Grado IV	Estupor, hemiparesia moderada-grave, posible rigidez de descerebración precoz y alteraciones vegetativas
Grado V	Coma profundo, rigidez de descerebración, aspecto de moribundo

- Escala de Fisher: Variable numérica ordinal, según hallazgos radiológicos en la TC, como se describe en (tabla 4), a mayor valor mayor probabilidad de vasoespasma (68).

Tabla 4. Escala de Fisher

Grados	Criterios
Grado I	Sin sangre en la TAC. No predice vasoespasma
Grado II	Sangre difusa pero no lo bastante para formar coágulos. No predice vasoespasma
Grado III	Sangre abundante formando coágulos densos > 1 mm en el plano vertical (cisura interhemisférica, cisterna insular, cisterna ambiens) o > 3x5 mm en el longitudinal (cisterna silviana e interpeduncular). Predice vasoespasma grave
Grado IV	Hematoma intracerebral o intraventricular con o sin sangre difusa o no apreciada en las cisternas basales. No predice vasoespasma

- World Federation Neurosurgeons scale (WFNS): Variable cualitativa ordinal calculada teniendo en cuenta del ECG y la presencia o ausencia de focalidad neurológica de tipo motor, (ver tabla 5) A mayor puntuación peor pronóstico (67).

Tabla 5. World Federation Neurosurgeons Scale

Grado	Glasgow Coma Score	Déficit focal
1	15	Ausente
2	13-14	Ausente
3	13-14	Presente
4	7-12	Presente o ausente
5	3-6	Presente o ausente

- Glasgow outcome scale (GOS): valorada a los 6 meses del alta hospitalaria, utilizando las bases del hospital de consulta externa y la herramienta informática HORUS de la comunidad de Madrid para el seguimiento de los pacientes en atención primaria. Variable cualitativa ordinal, recogida según los parámetros descritos en la tabla 6 (69). Para facilitar el análisis de los resultados, se realizó una división en dos grupos: uno para malos resultados que incluye los pacientes con discapacidad grave o exitus y el otro para buenos resultados que engloba a los pacientes con discapacidad moderada o leve.

Tabla 6. Escala *Glasgow Outcome Scale*

Puntuación	Características	Grupos
1	Muerto	Malos resultados
2	Estado vegetativo persistente	
3	Discapacidad grave	
4	Discapacidad moderada	Buenos resultados
5	Discapacidad leve	

8.7.4 Hallazgos en la Tomografía Axial Computarizada cerebral al ingreso:

- Presencia de herniaciones: codificada en subfalcial, transtentorial y uncal.
- Desviación de línea media: codificada como si / no. Y de forma numérica en milímetros.
- Registro de localización anatómica de hematomas: epidural, subdural, intraparenquimatosos.

8.7.5 Niveles de tratamiento de HIC

- Sedación y empleo relajantes musculares: codificación si/no.
- Inducción de coma barbitúricos: codificación si/no.
- Realización de craniectomía descompresiva: codificación si/no

8.7.6 Variables de estancia intrahospitalaria

- Días de ingreso en UCI: en días.
- Días de ingreso intrahospitalario: en días.

- Estado de alta de la UCI: vivo, muerto.
- Estado de alta hospitalaria: vivo, muerto.

8.7.7 Complicaciones durante ingreso en UCI

- Presencia de vasoespasma en caso de pacientes con HSA: codificación si/no, definido como aparición de focalidad neurológica en ausencia de alteración estructural como: lesiones isquémicas, resangrado o hidrocefalia y DTC compatible, o sin clínica neurológica, pero con velocidades por DTC de ACM sugerentes. El criterio diagnóstico a ecográfico fue un Índice de Lindegaard (IL) > 3 en territorio anterior.
- Desarrollo de hidrocefalia: detectada por TC y codificada si/no.
- Presencia de progresión hemorragia: identificada por TC, codificación si/no.
- Resangrado: diagnosticada por TC, codificación si/no.
- Hipertensión intracraneal: definida a nivel clínico por signos de enclavamiento y disminución de nivel consciencia. Por imagen en la TC, si presentaba desviación de línea media >5 mm, presencia de algún tipo de herniación, ausencia de las cisternas basales o hidrocefalia. Por detección directa mediante el sensor intracraneal con PIC >20 mmHg mantenida en el tiempo por más de 15 minutos o de manera intermitente en el periodo de una hora. En caso de presentar algunos de estos signos fue codificada como Si y No para los que no lo presentaron.

8.7.8 Diagnóstico del síndrome de Terson por ecografía ocular

- Ecografía compatible con síndrome de Terson: codificación si/no. Las imágenes compatibles fueron definidas como un incremento en la ecogenecidad a nivel vítreo, o un incremento de la ecogenecidad e irregularidad en la superficie del polo posterior del globo ocular. La localización hemorragia se documentó como: retiniana, subhialoidea o intravítrea. Ver en anexos, el apartado de las imágenes de los casos con ST identificados.

8.7.9 Diagnóstico del síndrome de Terson por oftalmoscopia indirecta

- OI diagnóstica de ST: codificación: si/no. Localización anatómica de la hemorragia descrita e identificada por miembros del servicio de oftalmología del hospital: subretiniana, retiniana, subhialoidea y vítrea. Ver imágenes diagnósticas en anexos.

9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

9.1 Análisis descriptivo y univariante

Finalizada la recogida de datos se realizó el análisis estadístico con el programa *Stata versión 14.2*[®]. La descripción de los valores cuantitativos se hizo como media y desviación típica, mediana y rango intercuartílico (RIQ), así como los valores máximo y mínimo. Las distribuciones de variables categóricas se describieron por medio de frecuencias absolutas y relativas.

Para el análisis de las variables cualitativas entre los casos y los controles, se utilizaron tablas de contingencia y el test de χ^2 o el Exacto de Fischer para compararlas. Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizó: la T de *Student* para muestras independientes, la U de *Man-Whitney*, el ANOVA de un factor o el *Kruskal Wallis*, según la distribución de los datos. La normalidad de la muestra se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Además, se estableció la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo del diagnóstico por EO de ST comparando con la OI, prueba de oro para su detección.

9.2 Análisis multivariante

Para identificar la relación entre la presencia del ST y la gravedad clínica, valorada de manera precoz con el ECG, el APACHE-II, la HIC, la mortalidad, el tratamiento para control de HIC y GOS a los seis meses. Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística con el método forward condicional, introduciendo como variables dependientes la presencia de ST diagnosticado por OI y EO, de esta manera se realizó dos modelos separados de los resultados obtenidos por OI y por la EO.

Para establecer si la presencia de ST es un factor independiente que incrementa la mortalidad, la presencia de HIC y la necesidad de craniectomía descompresiva. Se estableció como variables dependientes: la mortalidad intrahospitalaria, la realización de craniectomía descompresiva y la presencia de HIC. Como covariables se utilizaron aquellas que obtuvieron significación estadística en el análisis univariante y las variables que podían tener una implicación clínicamente plausible.

Los resultados del modelo multivariable se presentan ajustados, en forma de Odds Ratio con su estimación poblacional con intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Todas las

pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos, aquellos $p < 0.05$.

10 RESULTADOS

10.1 Descripción de las características de la muestra de estudio

Durante el periodo de estudio ingresaron a la UCI 270 pacientes neurocríticos, de los cuales 124 aceptaron participar. Cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y finalizaron el protocolo de investigación, 91 pacientes que constituyeron la muestra del estudio. Se realizó el diagnóstico de ST en 24 pacientes (26%) empleando la OI como prueba de referencia y en 8 pacientes (9%) utilizando la EO. La distribución de la muestra, según el sexo se puede observar en la figura 1, la distribución por edad en la figura 2, y su distribución de acuerdo a la entidad neurocrítica estudiada en la figura 3.

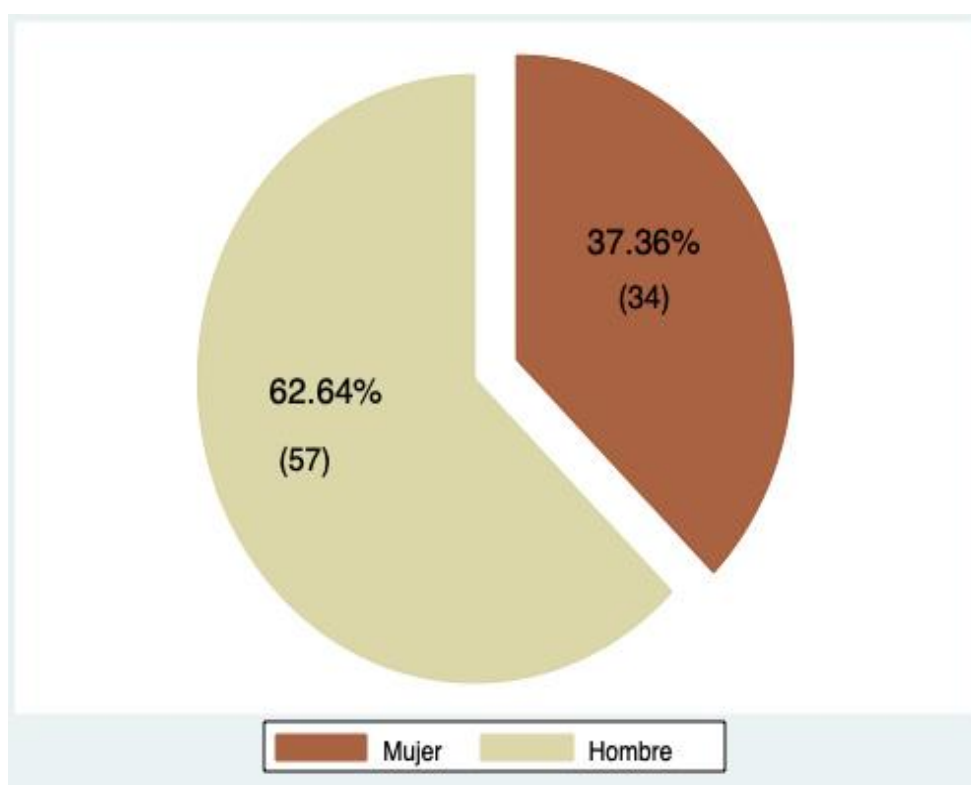


Figura 1. Distribución por sexo

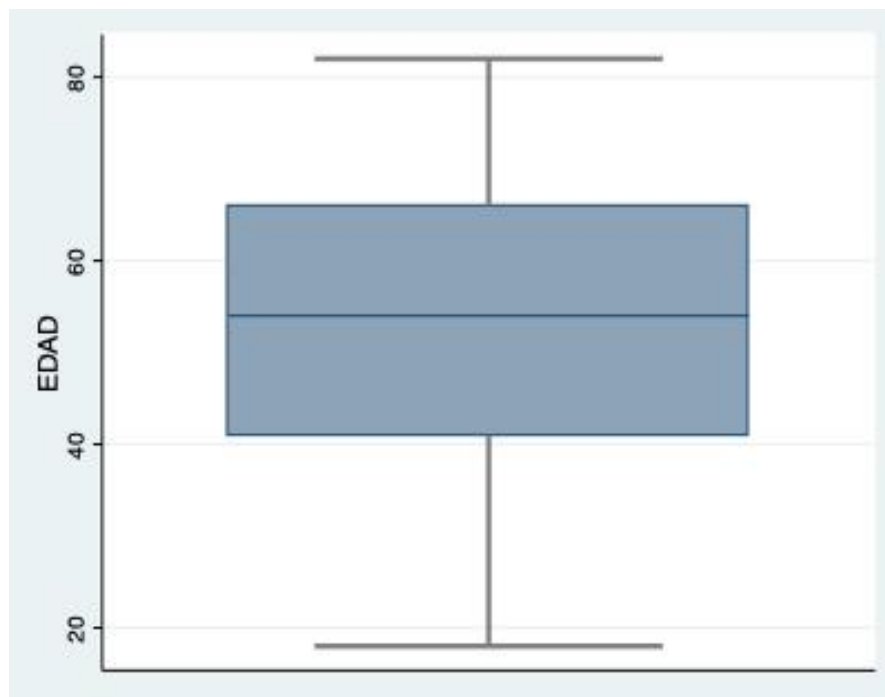


Figura 2. Distribución por edad

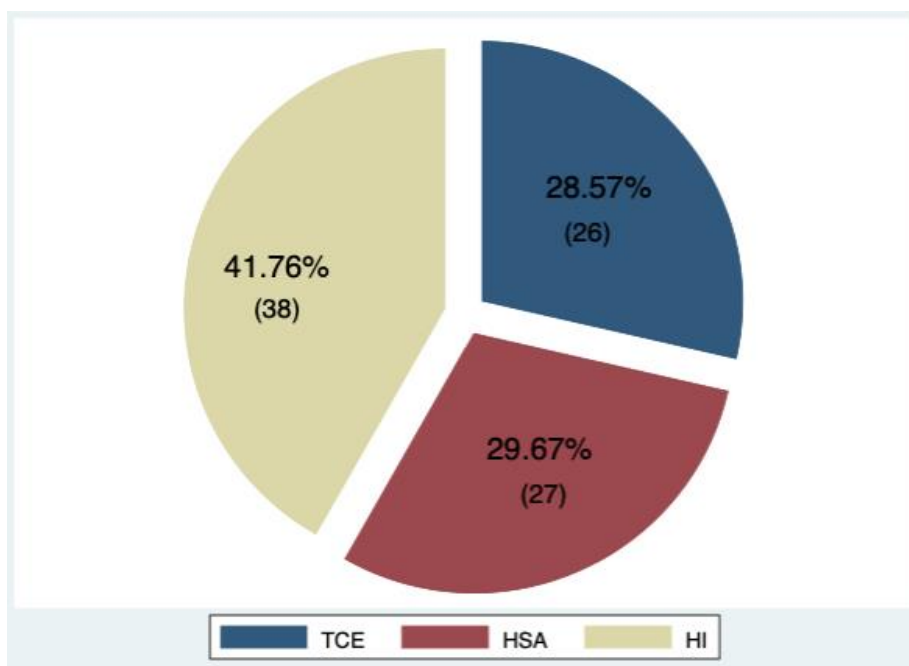


Figura 3. Distribución por diagnósticos

Abreviaturas: HSA, hemorragia subaracnoidea; TCE, trauma craneoencefálico; HI, Hemorragia intracerebral

10.2 Características de los pacientes por entidad neurocrítica

Las características de los pacientes según el diagnóstico de ingreso se encuentran resumidos en la tabla 7. Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad con una mediana de 55 años (RIQ 44-62) en el grupo de HSA, de 34 años (RIQ 28-53) para los pacientes con TCE y de 60 años (RIQ 50-69) para el grupo de HI con valor $p: 0,003$. En el grupo de TCE y de HI la proporción de hombres es mayor con un 76,92% y 68,2% respectivamente y en el grupo HSA el 59,23% fueron mujeres siendo estas diferencias estadísticamente significativas, $p < 0,05$ (Ver figura 4).

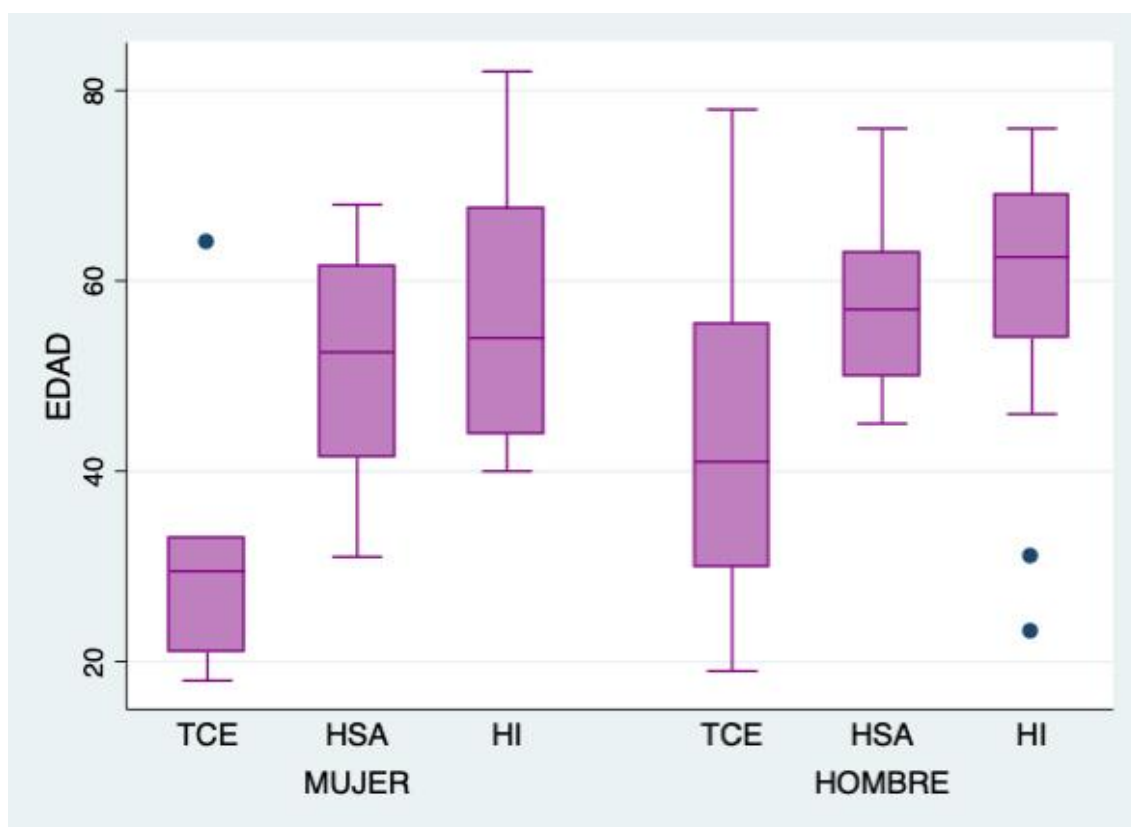


Figura 4. Distribución edad y sexo

Abreviaturas: HSA, hemorragia subaracnoidea; TCE, trauma craneoencefálico; HI, Hemorragia intracerebral

En el tratamiento de la HIC, únicamente se encontró diferencias estadísticamente significativas en el uso de relajantes neuromusculares, siendo el grupo de pacientes con TCE con una proporción de 42,31% el de mayor utilización comparado con los otros grupos. El coma barbitúrico para el control HIC se utilizó en pocos casos, siendo el grupo con mayor número de casos el de la HSA con una proporción del 11,11%, pero sin encontrar diferencias significativas. La craniectomía descompresiva se realizó con una frecuencia similar en los tres grupos objeto de estudio, realizándose el 18,52% de los

pacientes con HSA, en el grupo de TCE un 34,62%, y en los pacientes con IH un 15,79%, según se indican en la tabla 7.

La mediana de estancia en UCI de los pacientes con HSA fue de 9 (RIQ 6-26) días y en el hospital de 18 días (RIQ 6-26). Para el TCE fue 12 días (4-30) en UCI y en el hospital 25,5 días (RIQ 7-43). La mediana de estancia en UCI de los pacientes con IH fue de 21 días (RIQ 6-31) y en el hospital de 38 días (RIQ 10-59), al comparar sus medianas no tienen diferencias estadísticamente significativas, tabla7.

El ST fue diagnosticado por OI en 33,33% de los pacientes con HSA y por ecografía un 15,38%. En los pacientes con TCE se diagnosticó de ST por OI un 38% y por ecografía en 11,11%. En el grupo de pacientes con HI el 13,16% de los fueron diagnosticados de ST por OI y por ecografía a penas un 2,63%, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones diagnosticas por OI, con un valor p de 0,04, pero no por ecografía como se puede apreciar de manera gráfica en las figuras 5 y 6.

La mortalidad en UCI de los pacientes con HSA fue de 18,52% y en el hospital de 26,92%. Para el grupo de pacientes con TCE, la mortalidad en UCI fue 26,92% y en el hospital 22,22%. La mortalidad en UCI de los pacientes con HI fue de 26,32% y en el hospital de 31,58%, al comparar sus proporciones no existieron diferencias estadísticamente significativas, según se indica en la tabla 7.

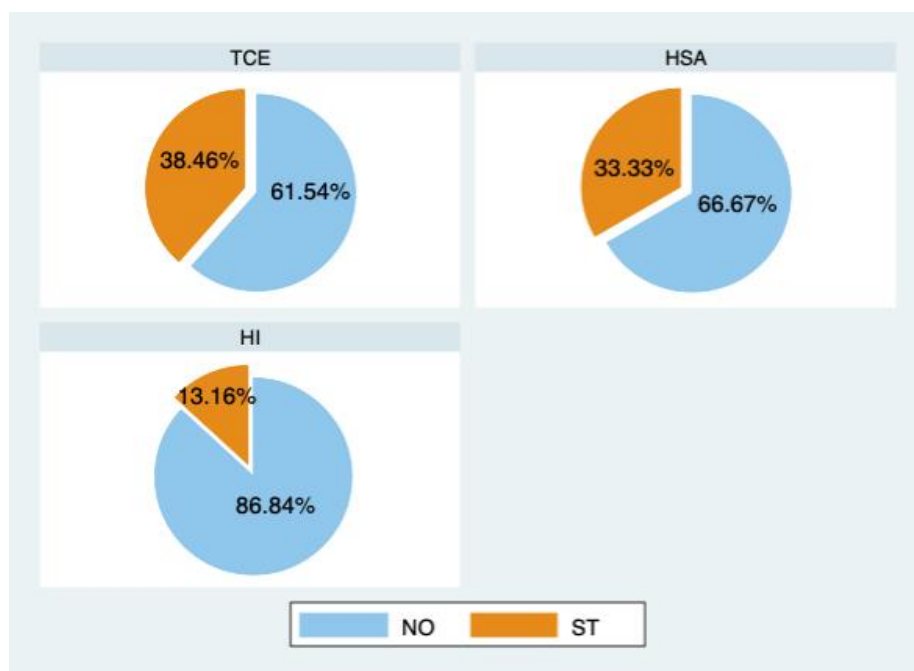


Figura 5. Patología y Síndrome Terson por Oftalmoscopia Indirecta

Abreviaturas: HSA, hemorragia subaracnoidea; TCE, trauma craneoencefálico; HI, Hemorragia intracerebral; ST, Síndrome de Terson

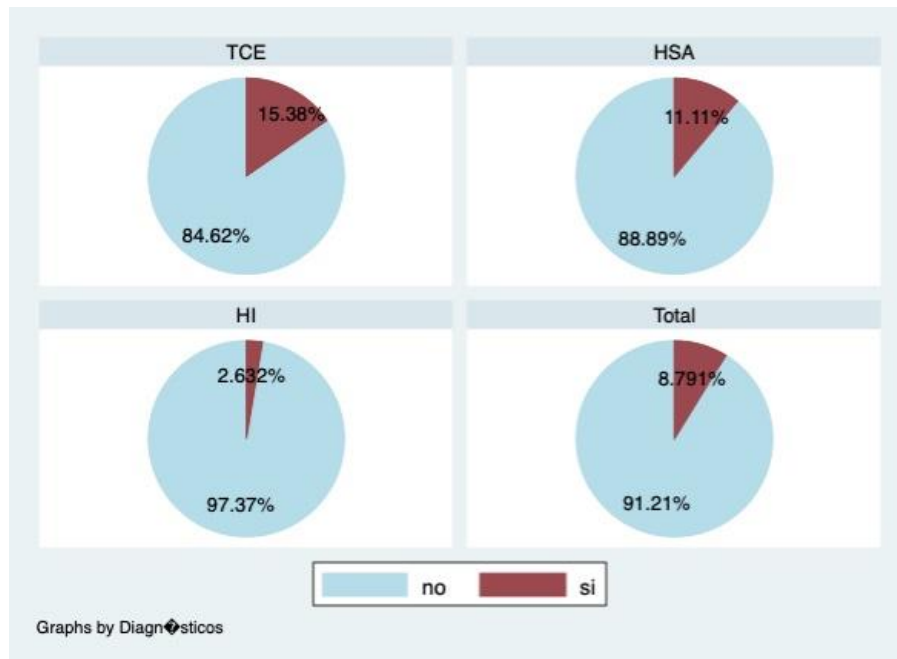


Figura 6. Patología y Síndrome Terson por Ecografía ocular
Abreviaturas: HSA, hemorragia subaracnoidea; TCE, trauma craneoencefálico; HI, Hemorragia intracerebral

Tabla 7. Características de los pacientes según entidad neurocrítica

Características	HSA (n = 27)	TCE (n = 26)	HI (n = 38)	p
Edad (mediana, RIQ)	55 (44-62)	34 (28-53)	60 (50-69)	0,00
Mujer (%)	16 (59,26%)	6 (23,08%)	12 (31,58%)	0,01
Raza (%)				0,83
○ Caucásica	25 (92,59%)	23 (88,46%)	33 (86,84%)	
Relajantes musculares (%)	3 (11,11%)	11 (42,31%)	4 (10,53%)	0,00
Barbitúricos (%)	3 (11,11%)	2 (7,69%)	1 (2,63%)	0,42
Craniectomía descompresiva (%)	5 (18,52%)	9 (34,62%)	6 (15,79%)	0,19
Monitorización invasiva de la PIC(%)	11 (40,74%)	13 (50%)	15 (39,37%)	0,68
Monitorización PIC y Drenaje ventricular (%)	7(25,93%)	0	10 (26,32%)	0,00
Días UCI (mediana, RIQ)	9 (6-26)	12 (4-30)	21 (6-31)	0,49
Días Hospital (mediana, RIQ)	18 (9-35)	25,5 (7-43)	38 (10-59)	0,14
Síndrome Terson OI (%)	9 (33,33%)	10 (38,46%)	5 (13,16%)	0,04
Síndrome Terson EO (%)	3 (15,38%)	4 (11,11%)	1 (2,63%)	0,20
Mortalidad UCI (%)	5 (18,52%)	7 (26,92%)	10 (26,32%)	0,78
Mortalidad Global (%)	6 (26,92%)	7 (22,22%)	12 (31,58%)	0,74

Abreviaturas: HSA, hemorragia subaracnoidea; TCE, trauma craneoencefálico; HI, Hemorragia intracerebral; RIQ, rango intercuartílico. UCI, unidad de cuidados intensivos; OI, oftalmoscopia indirecta;

EO, ecografía ocular; PIC, presión intracraneal.

Cuando analizamos las escalas de gravedad generales y las proporciones de pacientes con HIC entre los tres grupos de patologías neurocríticas estudiadas, no encontramos diferencias estadísticamente significativas como se puede ver de forma detallada en la tabla 8. En cuanto a los pacientes con HSA el 41% ingresaron con un Hunt y Hess >3. El 86% de estos pacientes presentaron un Fisher entre III y IV y el 14,86% desarrollaron VSP.

Tabla 8. Escalas de gravedad y complicaciones de los pacientes según entidad neurocrítica

Escalas de gravedad y complicaciones	HSA (n = 27)	TCE (n = 26)	HI (n = 38)	p
APACHE II (media, DE)	14,37 ± 7,83	18,4 ± 8,7	17,3 ± 6,21	0,16
ECG <9 (%)	11 (40,74%)	16 (61,54%)	20 (52,63%)	0,31
Fisher (%)		NA	NA	
○ I-II	6 (22%)			
○ III-IV	21 (78%)			
Hunt y Hess (%)		NA	NA	
○ >3	11 (41%)			
Volumen hematoma (mediana, RIQ)	NA	NA	11,7 (5-35)	
WFNS (Media, DE)	3,1(1,6)	N A	N A	
Vasoespasma (%)	4 (14,8%)	N A	N A	
Hipertensión Intracraneal (%)	17 (62,96%)	15 (57,69%)	23 (60,53%)	0,96

Abreviaturas: HSA, hemorragia subaracnoidea; TCE, trauma craneoencefálico; HI, hemorragia intracerebral; DE, desviación estándar; APACHE-II, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; ECG, escala de coma de Glasgow; WFNS, *World Federation of Neurosurgical Societies*.

10.3 Análisis multivariante de los casos identificados por oftalmoscopia indirecta con respecto a los controles

Como se puede observar en la tabla 9, el diagnóstico por OI de ST no se asocia con las características demográficas como la edad, presenta una OR de 1,010 con IC 95% (0,98–1,040) y la raza con una OR de 0,816 e IC 95% (0,19 – 3,45). No obstante, el ser hombre incrementa el riesgo de ser diagnosticado de ST con una OR 6,027 con IC 95% (1,64 - 22,15) con respecto a las mujeres, independientemente de la edad, la patología y la gravedad según APACHE-II, y ECG. También se identificó que el TCE y la HSA incrementa el riesgo de sufrir ST con una OR de 4,12 e IC 95% (1,20-14,08) y OR de 12,81 con IC 95% (2,50-65.49) respectivamente comparado con el grupo de pacientes con la HI a igualdad de edad, sexo y gravedad.

Las escalas de valoración de gravedad con peor puntuación, identifican una población con mayor riesgo de tener ST, independientemente de la entidad neurocrítica, el género y la edad. Concretamente, el tener un ECG <9 tiene una OR 6,166 con un IC 95% (1,90-19,99), comparado con los pacientes con una mayor puntuación de ser diagnosticados de ST. Los pacientes con APACHE-II, con una puntuación mayor de 15, también presenta un incremento del riesgo de padecer ST con una OR 5,030 y un IC 95% (1,35-18,73). En el grupo de pacientes con HSA, el tener una puntuación >3 en la escala Hunt y Hess incrementa el riesgo de ser diagnosticado de ST con una OR 12,25 e IC 95% (1,78-83,94) comparado con los que tienen puntuaciones más bajas.

Tabla 9. Análisis multivariante, casos con respecto a los controles identificados por oftalmoscopia indirecta

Síndrome de Terson	Casos (n=24)	Controles (n=67)	OR (IC 95%)	p
Diagnósticos: *				
• HI	5 (20,83%)	33 (49,25%)	Variable referencia	
• TCE	10 (41,67%)	16 (23,88%)	6,44 (1,37 - 30,19)	0,018
• HSA	9 (37,50%)	18 (26,87%)	12,81 (2,50 - 65,49)	0,002
Edad años (mediana, RIQ)	54 (47,5-61)	54 (40-66)	1,010 (0,98 - 1,040)	0,512
Hombre (%)*	21 (87,5%)	36 (53,73%)	6,027 (1,64 - 22,15)	0,003
Raza (%)				
• Caucásica	21 (25,93%)	60 (74,07%)	0,816 (0,19 - 3,45)	0,721
• Otras	3 (30%)	7 (70%)		
ECG <9 (%)**	20 (83,33%)	30 (44,78%)	6,166 (1,90 - 19,99)	0,001
APACHE-II >15**	20 (79,17%)	33 (49,25%)	5,030 (1,35 - 18,73)	0,012
Fisher (%)*				
• I-II	0 (0%)	10 (14,93%)		
• III-IV	4 (100%)	57 (85,07%)	1,223 (0,85 - 30,99)	0,054
Hunt y Hess(%)				
○ >3	7 (29,16%)	4 (5,9%)	12,25 (1,78 - 83,94)	0,013
Hipertensión Intracraneal (%)**	18 (75,00%)	37 (55,22%)	3,87 (1,11 - 13,04)	0,033
Relajantes musculares (%)	8 (33,33%)	10 (14,93%)	2,85 (0,96 - 8,41)	0,053
Craniectomía descompresiva (%)	8 (33,33%)	12 (17,91%)	2,29 (0,79 - 6,57)	0,152
Días UCI (mediana, RIQ)	10 (2- 29)	19 (7-30)	1,00 (0,98 - 1,01)	0,955
Días hospital (mediana, RIQ)	14,5 (2 - 49)	26 (10-45)	1,00 (0,98 - 1,01)	0,793

Abreviaturas: HSA, hemorragia subaracnoidea; TCE, trauma craneoencefálico; HI Hemorragia intracerebral; RIQ, rango intercuartílico; ECG, escala de coma de Glasgow; APACHE-II, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*.

*En análisis multivariante se realiza ajuste por patología, APACHE II y edad; **, se realiza, ajuste por

El tener ST incrementa el riesgo de tener HIC con una OR 3,87 e IC 95% (1,11– 13,04) con respecto a los controles, independientemente de la patología, a igualdad de género y edad. No existen diferencias estadísticamente relevantes en lo concerniente al uso de relajantes musculares con una OR 2,85, IC 95% (0,96-8,41), ni a una mayor realización de craniectomía descompresiva con una OR de 2,29 con IC 95% (0,79-6,57). La estancia en la UCI y en el hospital no representa un incremento del riesgo de ST con una OR de 1,00 con IC 95% de (0,98–1,01) y una OR 1,66 (0,70–3,93), respectivamente.

10.4 Análisis multivariante de los casos identificados por ecografía ocular con respecto a los controles.

El diagnóstico por ecografía de ST se realizó en ocho pacientes en los cuales las características demográficas como la edad y sexo al compararlas con los controles no fueron un factor de riesgo para su diagnóstico, con una OR de 0,99 e IC 95% (0,95 - 1,04) y 4,62 e IC 95% (0,54 - 39,30) respectivamente (ver tabla 10).

En las escalas de gravedad, todos los pacientes con ST diagnosticados ecográficamente presentaron un ECG <9, comparado con el 50,60% de los controles, siendo estas diferencias estadísticamente significativas con un $p < 0,05$, además identificamos que por cada unidad de incremento en la ECG disminuye el riesgo de tener ST con una OR 0,65 e IC 95% entre (0,44 - 0,95). En este subgrupo de pacientes la gravedad valorada con la escala APACHE-II, el incremento por cada unidad en la puntuación tiene una OR de 1,16 con un IC 95% entre (1,01 - 1,26) de ser diagnosticado de ST. No hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon las proporciones de pacientes con HIC, OR 2,48 con IC 95% entre (0,27 - 22,53). (ver tabla 10).

Cuando analizamos la necesidad de realizar craniectomía descompresiva para control de la HIC, en este subgrupo de pacientes encontramos que la presencia de ST diagnosticado por EO, con independencia de la patología, sexo y gravedad tienen una OR de 9,84 con un IC de 95% entre (1,64 - 59) con respecto a sus controles. (Ver tabla 10)

Tabla 10. Comparación y análisis multivariante entre casos detectados por ecografía ocular y los controles

Síndrome de Terson	Casos (n=8)	Controles (n=83)	OR (IC 95%)	p
Edad (mediana RIQ)	50,5 (46-60)	55 (41-66)	0,99 (0,95 - 1,04)	0,85
Hombre (%)	7 (87,50%)	50 (60,24 %)	4,62 (0,54 - 39,30)	0,25
ECG < 9 (%)	8 (100%)	42 (50,60%)	NA	0,00
APACHE II (mediana, RIQ)*	24 (18-28)	17 (12-21)	1,13 (1,01 - 1,26)	0,03
Craniectomía descompresiva **(%)	6 (75%)	14 (16,87%)	9,84 (1,64 - 59)	0,00
Hipertensión Intracraneal (%)	8(100%)	47 (56, 63%)	2,48 (0,27 – 22,53)	0,26

Abreviaturas: RIQ, rango intercuartílico; APACHE-II, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*. *, ajuste por patología edad y sexo**, ajuste realizado por patología, sexo, apache,

10.5 Análisis de Mortalidad.

Cuando analizamos si el ST diagnosticado por OI es un factor de riesgo que incrementa la probabilidad de morir durante el ingreso en la UCI, independientemente de la patología, la gravedad según el APACHE II, el sexo y la edad encontramos una OR 3.16 con IC 95% de (0,89 - 11.22). (Ver tabla 11). Sin embargo, cuando analizamos la mortalidad en el hospital con igual ajuste de variables, existe un claro incremento en el riesgo de morir con una OR 4,15 con IC de 95% (1,52 - 11,33) con respecto a los controles.

Realizando el mismo análisis, pero con el subgrupo diagnosticado por EO se mantiene la misma tendencia. Presentando una mortalidad en UCI una OR de 5,00 con IC 95% de (0,93 - 26.22). En el hospital, la mortalidad presenta una OR 7,96 (1,27 - 49,33). (Ver tabla 12) a igualdad de patología, gravedad, sexo y edad.

10.6 Análisis del estado funcional a los 6 meses según la escala GOS

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al estado funcional a los 6 meses del alta hospitalaria, entre los pacientes con diagnósticos de ST tanto por EO, como OI comparados con los controles con una OR para el grupo de ST con OI de 2.06 con IC 95% (0,77- 5,46) y de una OR 3,87 (0, 44-36,27) para el grupo con diagnostico por EO.

Tabla 11. Análisis de mortalidad y estado funcional según los casos diagnosticados por oftalmoscopia indirecta

ST diagnosticado por OI	Casos (n=24)	Controles (n=67)	OR (IC 95%)	p
Mortalidad UCI*	10 (41,67%)	12 (17,91%)	3.16 (0,89 - 11.22).	0,056
Mortalidad hospitalaria (%) *	12 (50%)	13 (19,40)	4,15 (1,52 – 11,33)	0,022
GOS a los seis meses**:				
• Discapacidad grave o muerte	16 (66,67%)	33 (49,25)	2.06 (077- 5,46)	0,671
• Discapacidad moderada o leve	8 (33%)	34 (50,75)		

Abreviaturas: ST; Síndrome de Terson; OR; Odds Ratio; GOS, Glasgow Outcome Scale; OI, oftalmoscopia indirecta; UCI; unidad de cuidados intensivos * Ajuste realizado por patología, sexo, APACHE-II y edad. ** Puntuación de los supervivientes

Tabla 12. Análisis de mortalidad según los casos diagnosticados por ecografía ocular

ST diagnosticado por Ecografía	Casos (n=8)	Controles (n=83)	OR (IC 95%)	p
Mortalidad UCI*	5 (62,50%)	17 (20,48)	5,00 (0,93 - 26.22).	0,061
Mortalidad hospitalaria (%)*	6 (75%)	19 (22,89%)	7,96 (1,27 – 49,33)	0,026
GOS a los seis meses*:				
• Discapacidad grave o muerte	7 (87,50%)	42 (50,60%)	3,87 (0, 44- 36,27)	0,066
• Discapacidad moderada o leve	1 (12,5%%)	41 (49,40%)		

Abreviaturas: ST; Síndrome de Terson; OR; Odds Ratio GOS, Glasgow Outcome Scale; OI, oftalmoscopia indirecta; UCI; unidad de cuidados intensivos * Ajuste realizado por patología, sexo, APACHE-II y edad

10.7 Hallazgos por ecografía ocular y por oftalmoscopia indirecta.

En la tabla 13, se resume las lesiones a nivel ocular detectadas por OI de los 24 pacientes afectados, descritas por el equipo de oftalmología del hospital. Un mismo paciente tubo diferentes tipos de lesiones

Tabla 13. Descripción de los hallazgos oftalmológicos

Hallazgos Oftalmoscopia indirecta	Pacientes	Ojos afectados
Hemorragias retinianas	17	26
Hemorragias subhialoideas	12	22
Hemorragias vítreas	5	8
Total de casos	24	

En la tabla 14, se resume las lesiones identificadas por EO de los ocho pacientes afectados, como ocurre con la OI, algunos pacientes presentan varios tipos de lesiones. En la EO, no se logró identificar las hemorragias retinianas, por lo que los hallazgos corresponden a hemorragias vítreas o subhialoideas.

Tabla 14. Descripción de los hallazgos en la ecografía ocular

Hallazgos Ecografía ocular	Pacientes	Ojos afectados
Hemorragias subhialoideas	6	10
Hemorragias vítreas	4	8
Total de casos	8	

10.8 Evaluación de la ecografía ocular en el diagnóstico de ST comparada con la oftalmoscopia indirecta

Como se puede observar en la tabla 15, la ecografía ocular tiene una sensibilidad del 30,43%, una especificidad del 98,53%, una precisión diagnóstica del 81,32%, el VPP es del 87,5%, VPN es del 80,72%, la RVP 20,7, la RVN es del 0,67. Sin embargo, cuando se evalúa su capacidad diagnóstica para detectar hemorragia subhialoidea o HV por ojo explorado, su sensibilidad alcanza un 56,67%, con una especificidad del 98,68%, VPP 89,47, VPN 92,02% (ver tabla 16) y su rendimiento para identificar únicamente HV alcanza una sensibilidad 87,5%, con una especificidad 98,85%, un VPP 77,78% y un VPN 99,42% (ver tabla 17).

Tabla 15. Rendimiento diagnóstico de la ecografía ocular comparada con la Oftalmoscopia Indirecta

		Prueba referencia OI		Total	VPP	VPN	RVP	RVN
		Presente	ausente					
EO	Presente	7	1	8	87,5%		20,7	
	Ausente	17	66	83		80.72%		0,70
	Total	24	67	91				
	Sensibilidad	30,43%						
	Especificidad		98,53%					
	Precisión			81,32%				

Abreviaturas: VPP; Valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; RVP, razón de

verosimilitud positiva; RVN, Razón de verosimilitud negativa; EO, ecografía ocular; OI, Oftalmoscopia indirecta.

Tabla 16. Rendimiento diagnóstico de la ecografía ocular comparada con la oftalmoscopia indirecta para detectar hemorragias subhialoideas o hemorragia vítrea. por ojo explorado

		Prueba referencia OI		Total	VPP	VPN	RVP	RVN
		Presente	ausente					
EO	Presente	17	2	19	89, 47%		43,07	
	Ausente	13	150	163		92,02%		0,43
	Total	30	67	182				
	Sensibilidad	56,67%						
	Especificidad		98,68%					
	Precisión			91,76%				

Abreviaturas: VPP; Valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; RVP, razón de verosimilitud positiva; RVN, Razón de verosimilitud; EO, ecografía ocular.

Tabla 17. Rendimiento diagnóstico de la ecografía ocular comparada con la oftalmoscopia indirecta para detectar hemorragia vítrea por ojo explorado

		Prueba referencia OI		Total	VPP	VPN	RVP	RVN
		Presente	ausente					
EO	Presente	7	2	9	77, 78%		76,13	
	Ausente	1	172	173		99,42%		0,126
	Total	8	174	182				
	Sensibilidad	87,5%						
	Especificidad		98,85%					
	Precisión			98,35%				

Abreviaturas: VPP; Valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; RVP, razón de verosimilitud positiva; RVN, Razón de verosimilitud; EO, ecografía ocular.

11 DISCUSIÓN

En este estudio identificamos una incidencia global del ST en pacientes neurocríticos del 24,37% por OI, y por EO de 8,79%. Siendo más frecuente en los grupos con TCE y HSA, con respecto a los pacientes con HI. Consideramos que las diferencias encontradas entre la OI y la EO pueden ser explicadas por la baja sensibilidad de la técnica de ultrasonidos empleada (transductor lineal habitual de 7-13 MHz) para la detección de las hemorragias retinianas que, en nuestra serie, fueron el tipo más frecuente de hemorragia visualizada en la OI. Esto condujo a que la sensibilidad global de la EO fuera baja, entorno al 30%, pero con una alta especificidad (98%), una precisión global de 81,40% y buenos valores predictivos, por lo que la EO bajo estas características detecta lesiones intraoculares de cierta cuantía, que son las hemorragias vítreas y subhialodeas, para las cuales tienen un mayor rendimiento diagnóstico, alcanzando en nuestro estudio una sensibilidad del 87,5% para la HV con un VPP cerca del 80%.

Nuestros hallazgos con respecto al rendimiento diagnóstico, son superponibles a los descritos por Bäuerle *et al.* en pacientes con HSA y ST en los cuales la ecografía en modo B, tiene una sensibilidad y especificidad del 100%, para identificar HV y hemorragias subhialodeas, mientras que su rendimiento disminuye a la hora de diagnosticar hemorragias retinianas con sensibilidad y especificidad del 44% y 100% respectivamente cuando se compara con la OI (59). Czorlich *et al.* también describen similares características en lo referente a la capacidad diagnóstica de la ecografía ocular en modo B, para la identificación HV y hemorragias retinianas con una sensibilidad que oscila entre el 81,8% y el 100% con VPP de entre el 63,6% y el 95,7%; que tiende a mejorar según la experiencia y ser más sensibles en pacientes más graves, los cuales presentan puntuaciones bajas en ECG y altas en la escala de Hunt y Hess (70).

En nuestro estudio el TCE y la HSA fueron las patologías en las que más se diagnosticó el ST en relación a la HI y los controles e independientemente de la gravedad evaluada por el ECG y el APACHE-II. Los estudios publicados de series de pacientes con HSA muestran una importante variabilidad en la incidencia del ST, oscilando entre el 15 y el 50%. La explicación más aceptada se basa en las diferentes definiciones del ST en la metodología de los trabajos (35). En pacientes con TCE, la posibilidad de comparar nuestros resultados se reduce, en el momento de escribir estas líneas, existen dos trabajos publicados y alguna publicación en forma de caso clínico. Uno de estos estudios fue realizado por Czorlich *et al.* donde encontraron, entre 32 pacientes con TCE, un caso de ST. Sin embargo, en su serie la gravedad medida por ECG al ingreso tuvo una

media 11 con $DE \pm 4,24$, no siendo comparable en cuanto a gravedad con los datos de nuestro estudio en el cual el 61,54% presentaron un ECG inicial <9 , y definiéndolo en “términos cuantitativos”, una media de 7,8 con $DE \pm 4,58$ (57). En el trabajo de Medele *et al.* en TCE y ST, incluyeron 9 pacientes con TCE grave (ECG <9) e hipertensión intracraneal (>20 mmHg en las primeras 72 horas) identificaron, con OI, una incidencia de ST del 44% (35). Relacionando las tres series podríamos sugerir que la gravedad del trauma encefálico es un factor que influye en la aparición del ST. Con respecto a la HI, de nuevo tenemos que remarcar la escasez de trabajos al respecto, los datos más recientes fueron publicados por Czorlich *et al.* refieren una proporción de 9,1% entre 22 pacientes, e intentan establecer su relación con el volumen del hematoma, sin poder lograrlo (57). Nosotros identificamos una proporción de 13,16% entre 35 pacientes con HI, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre las medianas del volumen del hematoma y la presencia de ST, por lo que dada la literatura disponible y nuestros resultados pensamos que es menos frecuente comparada con el TCE y la HSA y posiblemente entrañe una fisiopatología diferente.

Nuestro estudio identificó que los pacientes con ST diagnosticados tanto por OI como por EO presentaron una mayor gravedad con respecto a los controles, valorada en una mayor proporción de pacientes con ECG <9 , y una mayor de APACHE II con respecto a los controles. En el subgrupo de pacientes con ST y HSA se identificó una mayor proporción de casos con Hunt y Hess > 3 y un Fisher de >2 . Resultados que se comprueban cuando realizamos el análisis multivariante de los datos obtenidos tanto por EO como por OI e incluyendo en el modelo multivariante las covariables: patología, sexo y edad. Por lo que definimos la gravedad como un factor de riesgo independiente en la ocurrencia del ST. Cuando revisamos la literatura comprobamos que la relación entre la gravedad de la afectación neurológica y la aparición del ST es más evidente en estudios de pacientes con HSA que emplearon OI. Publicaciones recientes muestran que las escalas que correlacionan signos clínicos o radiológicos con la gravedad y pronóstico de la enfermedad neurológica, como es el caso de la ECG, la escala Hunt y Hess, o la de Fisher, indican una mayor gravedad en presencia del ST. Ejemplo de esta tendencia es el estudio de Czorlich *et al.* en su muestra de 16 casos de ST diagnosticados por OI, el 46,2% de los pacientes presentaron con ECG inicial <9 y el 93,8% tenía un Fisher de 3 en la TC al ingreso (57). Joswig *et al.* también describe resultados similares, con una proporción de casos de ST diagnosticados por OI de 16.66% en una cohorte de 36 pacientes con HSA, todos tuvieron un ECG inicial <9 , un Fisher de 3 y una puntuación en la escala de Hunt y Hess > 3 (71). En el estudio canadiense realizado por Seif *et al.* en una serie de 46 pacientes con HSA, describen

10 casos de ST diagnosticados con OI. Los pacientes con ST tenían (con significación estadística $p < 0,05$) una situación clínica más grave, de acuerdo a la ECG y la escala de Hunt y Hess, que los que no tenían ST. Los resultados del análisis multivariante que realizaron mostraron que cada incremento de un punto en la ECG llevaba aparejado una disminución del riesgo de padecer ST con un OR de 0,8, resultados que confirman nuestros hallazgos (56).

En nuestro estudio cuando realizamos el análisis multivariante con los casos diagnosticados por OI encontramos asociación entre la presencia de HIC y la presencia de ST a igualdad de género, edad e independientemente de la patología neurocrítica. En el caso los pacientes con diagnóstico por EO todos fueron diagnosticados de HIC siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Nuestros hallazgos concuerdan con los estudios de Medele *et al.* y Czorlich *et al.* en los cuales describen una mayor proporción de casos de HIC en los grupos con diagnóstico de ST, encontrando significación estadística, únicamente en el análisis univariante, desconociendo si estas diferencias se hubieran mantenido en el análisis multivariante (70) (35). Joswing *et al.* intentaron establecer la relación entre HIC y el ST en pacientes con HSA en la que demostró que existe relación positiva entre las cifras elevadas de PIC en los pacientes con ST con respecto a los otros pacientes, concretamente los casos con ST registran un valor medio de PIC de 40 mmHg con DE 4,2 y en los controles un PIC de 15 mmHg con DE 1,8, con un valor $p = 0,003$. Sin embargo no deja de ser una análisis univariante en una muestra reducida, cinco casos con respecto a 18 controles(35). En definitiva, considero que es necesario una mayor evidencia científica para establecer una clara relación entre hipertensión intracraneal y la aparición del ST, a pesar de que nuestros resultados confirman esta relación, y la gravedad clínica de los pacientes lo hace biológicamente plausible, no obstante, sigue siendo el resultado de una muestra pequeña.

Cuando analizamos la intensidad del tratamiento aplicado entre los pacientes con ST diagnosticados por OI y sus controles, no identificamos diferencias estadísticamente relevantes en cuanto el uso de los barbitúricos, relajantes musculares, ni a la necesidad de realizar una craniectomía descompresiva, a pesar de ser pacientes con mayor gravedad. Sin embargo, cuando realizamos el mismo análisis en los pacientes identificados por EO encontramos, que independientemente de la gravedad, la patología, la edad y el sexo, el ser diagnosticado de ST por EO incrementa el riesgo de requerir una craniectomía descompresiva para el control de la HIC, con una OR de 9,84 y un IC 95% entre (1,64 - 59). Una explicación plausible de estos resultados sería que

el reconocimiento del ST por EO, en pacientes en coma, identifica una situación clínica de extrema gravedad, en la que la hipertensión intracraneal puede ocasionar daños irreversibles. Estos resultados nos permitirían afirmar, como sugiere nuestra hipótesis que, en los pacientes en coma, con o sin trauma, en los que se observe ST en la EO, se debe de sospechar la presencia de HIC, recibir tratamiento para su control y ser trasladados preferentemente a un centro con servicio de neurocirugía disponible las 24 horas. Actuaciones que irían en pro de disminuir su morbimortalidad.

Cuando analizamos la mortalidad, encontramos que la presencia del ST incrementa la mortalidad intrahospitalaria tanto si se hace el diagnóstico por OI como por EO, con independencia de la patología, la edad, el sexo, y las escalas de gravedad. En el caso de la HSA, en la literatura existen publicaciones que confirman nuestros resultados, ejemplo de esto es el estudio de Fahmy publicado 1974 en el que identificaron una mortalidad del 54% de los pacientes con HSA y ST siendo mayor con respecto a los pacientes con HSA sin ST (34). Joswing *et al.* en una publicación más reciente concluyen que los pacientes con HSA y ST presentan un incremento del riesgo de morir cuantificado con una OR 45 con IC 95% entre (3,86 – 524,7) (71). Si bien esta inferencia, la realiza con un reducido tamaño muestral por lo que la estimación poblacional tiene unos límites muy amplios, siendo posible incurrir en sesgos. En el estudio de Shinoda *et al.* en la población nipona, la mortalidad comunicada de la HSA con ST fue del 31,3% alcanzando significación estadística ($p < 0,05$) respecto al grupo sin ST (mortalidad del 11,4%). En este estudio no se realizó análisis multivariante (48). McCarron en su revisión sistemática, reúne todos los estudios tanto de características prospectivas como retrospectivas publicados hasta el 2004, de pacientes con HSA con ST y concluye que estos pacientes tienen 4,8 veces mayor probabilidad de morir con respecto a los pacientes sin ST, resultado similar a nuestro trabajo (55). No identifiqué publicaciones referidas a la mortalidad de pacientes con TCE e HI con ST, de tal manera que los datos de mi investigación serían de los primeros en ser publicados y pendientes de ser corroborados por trabajos con mayor poder estadístico.

La valoración del estado funcional a los 6 meses del alta hospitalaria, con la escala GOS, no identificó diferencias estadísticamente significativas. Creemos que estas diferencias no fueron significativas a nivel estadístico por la elevada mortalidad hospitalaria, un 50%. Sobreviviendo únicamente los casos menos graves equiparables a sus controles. Cuando revisamos la mortalidad en los pacientes con diagnóstico ecográfico, comprobamos la extrema gravedad de estos pacientes que se manifiesta de forma dramática en la mortalidad intrahospitalaria que alcanza el 75% y

posiblemente con peores resultados funciones a largo plazo también, sin embargo, carecemos de una muestra suficiente para realizar un adecuado análisis del estado funcional a los seis meses.

Limitaciones

La principal limitación del estudio es su carácter observacional, con análisis en sentido retrospectivo y carente de aleatorización. Al ser de casos y controles no podemos evitar completamente el sesgo de supervivencia, que hemos minimizado al incluir casos incidentes y estar anidado en una cohorte prospectiva, además de realizarse una análisis multivariante para el control de sesgos e interacciones. Otra limitación es el tamaño de la muestra, que disminuye la potencia estadística de nuestros resultados y en las estimaciones poblaciones generan una horquilla amplia de asociación, y dificulta el análisis del estado funcional de los pacientes a los seis meses. Por otra parte, el ser unicéntrico limita en cierto grado la extrapolación de sus resultados, aunque concuerden con la literatura publicada en varios aspectos y las características de los pacientes sean similares a otros centros de referencia.

Fortalezas

Dentro de las fortalezas del estudio, está el ser un estudio analítico centrado en las patologías más frecuentes que ingresan en las UCI con énfasis en el cuidado de pacientes neurocríticos, que emplea la ecografía como una herramienta diagnóstica, útil y actualmente de fácil acceso en todos los servicios de Medicina Intensiva, en los servicios de urgencias hospitalaria y en los servicios de emergencia médica extrahospitalaria y permite discriminar pacientes de mayor gravedad de por si ya graves. Al ser un estudio casos y controles hemos podido cuantificar riesgos en forma de OR y ajustar por las covariables que consideramos clínicamente relevantes o que podían confundir la relación entre las variables dependientes y las variables independientes.

12 CONCLUSIONES

- La EO, es una herramienta clínicamente útil, de fácil acceso y elevada precisión diagnóstica para la detección del ST, especialmente para la detección de HV y hemorragias subhialoideas. Su aplicabilidad en la clínica podría dirigirse hacia dos escenarios: El primero en la detección precoz de pacientes en estado de coma de extrema gravedad que requieren de medidas terapéuticas inmediatas, sugiriendo que una intervención oportuna podría mejorar el pronóstico a corto y largo plazo. En el segundo escenario, en la UCI en una fase de estabilidad clínica, su detección indicaría el inicio de una intervención multidisciplinar por los servicios de Medicina Intensiva, Oftalmología y de Rehabilitación.
- En las tres entidades neurocríticas que estudiamos pudimos observar la presencia del ST. Concluyendo que el TCE y la HSA son patologías de riesgo para el desarrollo del ST presentando una incidencia similar, entorno al 30%, con respecto a la HI y los controles. Estos resultados son similares a lo publicado previamente en el caso de la HSA, pero en TCE, es una de las cortes más grandes de pacientes con TCE y ST estudiada hasta el momento. Finalmente identificamos la incidencia del 13,16% de ST en pacientes afectados de HI.
- El ST es un factor riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria, tanto si se diagnóstica por OI o EO. Cuando valoramos los resultados funcionales con la escala GOS a los 6 meses entre los casos y controles, que sobreviven al ingreso hospitalario encontramos que no existen diferencias funcionales estadísticamente significativas, no obstante, la elevada mortalidad hospitalaria sesga estos resultados, por lo que estudios con mayor potencia estadística son necesarios para alcanzar una conclusión más cercana a la realidad.

13 BIBLIOGRAFIA

1. Korbakis G, Bleck T. The Evolution of Neurocritical Care. *Crit Care Clin.* 2014;30(4):657–71.
2. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo MM, López Fernández JC, Martí-Fàbregas J, Nombela F, et al. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral. *Neurologia.* 2013;28(4):236–49.
3. Wijdicks EFM. The history of neurocritical care [Internet]. 1st ed. Vol. 140, *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier B.V.; 2017. 3–14 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63600-3.00001-5>
4. Stein DM, Feather CB, Napolitano LM. Traumatic Brain Injury Advances. *Crit Care Clin.* 2017;33(1):1–13.
5. Perez-Barcena J, Llompарт-Pou JA, O’Phelan KH, Teasdale G, Jennett B. Intracranial pressure monitoring and management of intracranial hypertension. *Crit Care Clin.* 2014;30(7872):735–50.
6. Okonkwo DO, Shutter LA, Moore C, Temkin NR, Puccio AM, Madden CJ, et al. Brain Tissue Oxygen Monitoring and Management in Severe Traumatic Brain Injury (BOOST-II): a Phase II Randomized Trial. *Crit Care Med* [Internet]. 2017;45(11):1907–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29028696> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5679063>
7. Lee H, Mizrahi MA, Hartings JA, Sharma S, Pahren L, Ngwenya LB, et al. Continuous Electroencephalography After Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *Crit Care Med.* 2019;47(4):574–82.
8. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* [Internet]. 1982;57(6):769–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7143059>
9. Robba C, Goffi A, Geeraerts T, Cardim D, Via G, Czosnyka M, et al. Brain ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical applications. A narrative review. *Intensive Care Med* [Internet]. 2019;(April). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05610-4>
10. Ecker A, Riemenschneider PA. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg.* 1951 Nov;8(6):660–7.
11. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies. *Stroke.* 2010;41(10):2391–5.
12. Mäurer M, Shambal S, Berg D, Woydt M, Hofmann E, Georgiadis D, et al. Differentiation between intracerebral hemorrhage and ischemic stroke by transcranial color-coded duplex-sonography. *Stroke.* 1998;29(12):2563–7.
13. Lindegaard K-F, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Haemorrhage Investigated by Means of Transcranial Doppler Ultrasound. *Proc 8th Eur Congr Neurosurg Barcelona, Sept 6–11, 1987.* 1988;84:81–4.
14. Hurst RW, Schnee C, Raps EC, Farber R, Flamm ES. Role of transcranial doppler in neuroradiological treatment of intracranial vasospasm. *Stroke.* 1993;24(2):299–303.
15. Lysakowski C, Walder B, Tramer MR. Transcranial Doppler (TCD) vs.

- angiography for diagnosis of vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm - a qualitative systematic review. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18(Supplement 21):67.
16. Hassler W, Steinmetz H, Pirschel J. Transcranial Doppler study of intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg*. 2009;71(2):195–201.
 17. Chang JJ, Tsivgoulis G, Katsanos AH, Malkoff MD, Alexandrov A V. Diagnostic accuracy of transcranial doppler for brain death confirmation: Systematic review and meta-analysis. *Am J Neuroradiol*. 2016;37(3):408–14.
 18. Motuel J, Biette I, Srairi M, Mrozek S, Kurrek MM, Chaynes P, et al. Assessment of brain midline shift using sonography in neurosurgical ICU patients. *Crit Care*. 2014;18(1):1–8.
 19. Liao C-C, Chen Y-F, Xiao F. Brain Midline Shift Measurement and Its Automation: A Review of Techniques and Algorithms. *Int J Biomed Imaging*. 2018;2018:1–13.
 20. Stolz E, Gerriets T, Fiss I, Babacan SS, Seidel G, Kaps M. Comparison of transcranial color-coded duplex sonography and cranial CT measurements for determining third ventricle midline shift in space-occupying stroke. *Am J Neuroradiol*. 1999;20(8):1567–71.
 21. Gerriets T, Stolz E, König S, Babacan S, Fiss I, Jauss M, et al. Sonographic Monitoring of Midline Shift in Space-Occupying Stroke. *Stroke*. 2011;32(2):442–7.
 22. Gosling RG, King DH. Arterial Assessment by Doppler-shift Ultrasound. *J R Soc Med*. 1974;67:447–9.
 23. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition. 2017;(September).
 24. Zweifel C, Czosnyka M, Carrera E, De Riva N, Pickard JD, Smielewski P. Reliability of the blood flow velocity pulsatility index for assessment of intracranial and cerebral perfusion pressures in head-injured patients. *Neurosurgery*. 2012;71(4):853–61.
 25. Cardim D, Robba C, Bohdanowicz M, Donnelly J, Cabella B, Liu X, et al. Non-invasive Monitoring of Intracranial Pressure Using Transcranial Doppler Ultrasonography: Is It Possible? *Neurocrit Care*. 2016;25(3):473–91.
 26. Geeraerts T, Launey Y, Martin L, Pottecher J, Vigué B, Duranteau J, et al. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med*. 2007;33(10):1704–11.
 27. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, Messerer M, Kassai B. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011;37(7):1059–68.
 28. Kim SE, Hong EP, Kim HC, Lee SU, Jeon JP. Ultrasonographic optic nerve sheath diameter to detect increased intracranial pressure in adults: a meta-analysis. *Acta radiol*. 2019;60(2):221–9.
 29. Testut L. LA. Anatomia del globo ocular y de la orbita. In: *Anatomia Humana*. Tomo I. Barcelona: Salvat; 1979. 200–206 p.
 30. Spraul CW, Grossniklaus HE. Vitreous hemorrhage. *Surv Ophthalmol*. 1997;42(1):3–39.
 31. Ko F, Knox DL. The Ocular Pathology of Terson's Syndrome. *Ophthalmology*. 2010;117(7):1423-1429.
 32. Gardner HB. Was Terson' s Tersons ? *Med Hypothesis Discov Innov*

- Ophthalmol. 2012;1:84–5.
33. Kuhn F, Morris R, Witherspoon CD, Mester V. Results of Vitrectomy and the Significance of Vitreous Hemorrhage in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Ophthalmology*. 1998;105:472–7.
 34. Fahmy J. Fundal Haemorrhages in ruptured intracranial aneurysms, Material, Frequency and Morphology. *Acta Ophthalmol*. 1973;51:289–98.
 35. Medele RJ, Stummer W, Mueller a J, Steiger HJ, Reulen HJ. Terson's syndrome in subarachnoid hemorrhage and severe brain injury accompanied by acutely raised intracranial pressure. *J Neurosurg* [Internet]. 1998;88(5):851–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9576253>
 36. Khan SG, Frenkel M. Intravitreal hemorrhage associated with rapid increase in intracranial pressure (Terson syndrome). *Am J Ophthalmol*. 1975;80(1):37–43.
 37. Hoving EW, Rahmani M, Los LI, Renardel de Lavalette VW. Bilateral retinal hemorrhage after endoscopic third ventriculostomy: iatrogenic Terson syndrome. *J Neurosurg*. 2009;110(5):858–60.
 38. Pagani-Estévez GL, Chen JJ, Watson JC, Leavitt JA. Acute Vision Loss Secondary to Epidural Blood Patch. *Reg Anesth Pain Med* [Internet]. 2016;41(2):164–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00115550-201603000-00011%5Cnpapers3://publication/doi/10.1097/AAP.0000000000000352>
 39. Castren JA. Pathogenesis and treatment of Terson Syndrome. *Acta Ophthalmol*. 1963;41:430–4.
 40. Gauntt CD, Sherry RG, Kannan C. Terson Syndrome With Bilateral Optic Nerve Sheath Hemorrhage. *J Neuro-Ophthalmol*. 2007;27(3):193–4.
 41. Weingeist T, Edward G, Folk JC, Packer AJ, Ossoinig KC. Terson ' s Syndrome Clinicopathologic Correlations. *Ophthalmology*. 1986;93:1435–42.
 42. Ogawa T, Kitaoka T, Dake Y, Amemiya T. A Case Report Suggesting the Mechanism of Vitreous Hemorrhage. *Ophthalmology*. 2001;108:1654–6.
 43. Michalewska Z, Michalewski J, Nawrocki J. Possible Methods of Blood Entrance in Terson Syndrome. 2010;42–50.
 44. M. L. Ueber einige vom allgemein-klinischen Standpunkt aus in- teressante Augenveränderungen. *Berl Klin Wochnschr*. 1881;18:23–7.
 45. Terson A. De l'hémorragie dans le corps vitre au cours de l'hémorragie cérébrale. *clin ophthalmol*. 1900;6:309–3012.
 46. Paunoff. Glaskörperblutungen bei Subarachnoidalblutung (Terson-Syndrom). Bericht über den 16. Fall der Weltliteratur *Klin Mbl Augenhk*. 1962;141:625.
 47. Fahmy J. Fundal hemorrhages in ruptured intracranial aneurysms, Correllation with the clinical course. *Acta Ophthalmol*. 1973;51:209–304.
 48. Shinoda J, Iwamura M, Iwai T IT. Intraocular Hemorrhage in Ruptured Intracranial Aneurysm. *Neurol Med Chir*. 1983;23:349–54.
 49. Swallow CE, Tsuruda JS, Digre KB, Glaser MJ, Davidson HC, Harnsberger HR. Terson Syndrome : CT Evaluation in 12 Patients. *Am J Neuroradiol*. 1998;19(April):743–7.
 50. Haraguchi K., Morimoto S., Tanooka A., Inoue M., Takaya S. SY. A case of Terson's syndrome with an interesting MRI finding. *Neurol Surg*. 2000;28(10):905–8.
 51. Sakamoto M, Nakamura K, Shibata M, Yokoyama K. Magnetic Resonance Imaging Findings of Terson ' s Syndrome Suggesting a Possible Vitreous

- Hemorrhage Mechanism. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54:135–9.
52. Poepel B., Seiberth V., Knorz M.C. KW. Ocular findings in the shaken baby syndrome. A case report. *Ophthalmologe*. 1994;91(3):380–2.
 53. Gutierrez Diaz A, Jimenez Carmena J, Ruano Martin F, Diaz Lopez P, Munoz Casado MJ. Intraocular Hemorrhage in Sudden Increased Intracranial Pressure (Terson Syndrome). *Ophthalmologica*. 1979;179:173–6.
 54. Monteagudo M, Doménech C, Segura T. Síndrome de Terson y ecografía orbitaria Terson syndrome and ocular ultrasound. *Neurologia*. 2015;30(2):133–4.
 55. McCarron M, Alberts M, McCarron P. A systematic review of Terson's syndrome: frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:491–4.
 56. Seif GI, Teichman J, Reddy K, Martin C, Rodriguez A. Incidence , Morbidity , and Mortality of Terson Syndrome in Hamilton , Ontario. *Can J Neurol Sci*. 2014;41:572–6.
 57. Czorlich P, Skevas C, Knospe V, Vettorazzi E, Richard G, Wagenfeld L, et al. Terson syndrome in subarachnoid hemorrhage , intracerebral hemorrhage , and traumatic brain injury. *Neurosurg Rev*. 2015;38:129–36.
 58. Koskela E, Pekkola J KR. Comparison of CT and clinical findings of Terson's syndrome in 121 patients: a 1-year prospective study. *J Neurosurg*. 2014;120(May):1172–8.
 59. Bäuerle J, Gross NJ, Egger K, Neubauer J, Niesen W-D, Buttler K-J, et al. Terson's Syndrome : Diagnostic Comparison of Ocular Sonography and CT. *Joournal Neuroimaging*. 2016;26:247–52.
 60. Ertl M, Barinka F, Torka E, Altmann M, Pfister K, Helbig H, et al. Ocular Color-Coded Sonography – A Promising Tool for Neurologists and Intensive Care Physicians Die okuläre Farbduplexsonografie – Ungenutztes Potential für Neurologen und Intensivmediziner. *Ultraschall Med [Internet]*. 2014;35:422–31. Available from: <http://dx.doi.org/>
 61. Bedi DG, Gombos DS, Ng CS, Singh S. Sonography of the eye. *Am J Roentgenol*. 2006;187(4):1061–72.
 62. Kilker B a, Holst JM, Hoffmann B. Bedside ocular ultrasound in the emergency department. *Eur J Emerg Med [Internet]*. 2014;21:246–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002686>
 63. Geeraerts T, Duranteau J, Benhamou D. Ocular sonography in patients with raised intracranial pressure : the papilloedema revisited. *Crit Care*. 2008;12:150–2.
 64. Maissan IM, Dirven PJ, Haitsma IK, Hoeks SE, Gommers D, Stolker RJ. Ultrasonographic measured optic nerve sheath diameter as an accurate and quick monitor for changes in intracranial pressure. *J Neurosurg*. 2015;123:743–7.
 65. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure : a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011;37:1059–68.
 66. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet*. 1974;304(7872):81–4.
 67. Hunt WE, Hess RM. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *J Neurosurg*. 1968;28(1):14–20.
 68. Fisher C, Kistler J, Davis J. Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning. *Neurosurgery*.

- 1980;6(1):1–9.
69. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* [Internet]. 1975;1(7905):480–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/46957>
 70. Czorlich P, Burkhardt T, Knospe V, Richard G, Vettorazzi E, Wagenfeld L, et al. Ocular Ultrasound as an Easy Applicable Tool for Detection of Terson's Syndrome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *PLoS One*. 2014;9(12):1–10.
 71. Joswig H, Epprecht L, Valmaggia C, Leschka S, Hildebrandt G, Fournier J, et al. Terson syndrome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage — its relation to intracranial pressure , admission factors , and clinical outcome. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2016;158:1027–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-016-2766-8>

14 ANEXOS

14.1 Modelo de consentimientos informados

HOJA DE INFORMACIÓN AL FAMILIAR O REPRESENTANTE

Consentimiento informado Versión 1. 25 febrero de 2017

Título del estudio: Hemorragia intraocular y alteración del diámetro del nervio óptico secundarias a la hipertensión intracraneal aguda: Prevalencia y utilidad diagnóstica de los ultrasonidos en el paciente neurocrítico.

Investigador principal: Alejandro Robles Caballero, residente del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario La Paz

Le proponemos que nos permita incluir a su en el estudio que estamos realizando. Su familiar/allegado ha sido ingresado en la unidad de cuidados intensivos con el diagnóstico de

La enfermedad que se le ha diagnosticado puede producir aumento de la presión en el interior de su cabeza por encima de lo normal (Hipertensión Craneal), y necesita tratamiento inmediato. La hipertensión intracraneal puede perpetuar la situación de coma y se puede ver a sociada a complicaciones vitales. Otro de efectos de esta elevación de la presión intracraneal es el sangrado en el interior de los ojos.

Por todo esto es importante el diagnóstico precoz de la hipertensión intracraneal, hasta ahora este diagnóstico se realiza mediante métodos invasivos (la colocación de un sensor intracraneal). Nuestro estudio consiste en realizar ecografías oculares para observar cómo afecta la presión a los nervios ópticos y valorar la existencia de hemorragia intraocular. Con ello se pretende hacer una aproximación al diagnóstico de las dos entidades explicadas previamente mediante métodos no invasivos (ecografía).

El objetivo principal es determinar los cambios en el diámetro del nervio óptico así como la prevalencia de la hemorragia intraocular en pacientes con patología neurológica aguda (con posible hipertensión intracraneal), compararemos los hallazgos ecográficos con el estándar oro que es el sensor de presión intracraneal y el fondo de ojo respectivamente.

La participación en el estudio es voluntaria y por tanto Ud puede decidir libremente. Si Ud decide que su familiar/allegado no participe no ocurrirá nada, su familiar/allegado recibirá los

cuidados médicos o quirúrgicos necesarios sin que su relación con sus médicos se vea alterada. En cualquier momento puede revocar este consentimiento y retirarse del estudio, sin que ello pueda suponer merma alguna en la calidad de la asistencia médica.

Si Ud decide la participación de su familiar deberá leer atentamente este documento y firmar su consentimiento. Se le proporcionará una copia del mismo.

¿En qué consiste la participación de mi familiar/allegado?

Si decide la participación de su familiar/allegado en el estudio, se le realizará una exploración ecográfica inicial en las primeras 24 horas del ingreso en la UCI y posteriormente, si aparece hipertensión intracraneal resistente a las medidas terapéuticas, no podemos cuantificar el número de mediciones ecográficas, ya que estas dependen de la evolución de la hipertensión intracraneal. Se estiman en tres o cuatro mediciones a lo largo del estudio. El examen de ojos se realizará por el oftalmólogo, en una sola ocasión, previamente al alta de la unidad de cuidados intensivos.

Para poder ver el interior del ojo, el oftalmólogo tiene que utilizar un colirio que aumenta el tamaño la pupila. Esta exploración se realizará dentro de la UCI sin necesidad de traslado.

La ecografía es una técnica de ultrasonidos, que empleamos diariamente en las unidades de cuidados críticos para la exploración de la función del corazón, de los pulmones y el flujo sanguíneo en el cerebro. No hay que trasladar al paciente fuera de la UCI, no es un procedimiento invasivo.

Se recogerán datos clínicos y analíticos, incorporándolos a una base de datos para, posteriormente, estudiar su asociación con la presión intracraneal y los demás objetivos del estudio

Beneficios:

Por la participación en este estudio no se le proporciona un beneficio directo. Sin embargo los resultados del mismo pueden ser útiles para la detección, mediante métodos no invasivos, de aumentos excesivos de presión intracraneal (la medición actual de la presión intracraneal se realiza mediante una técnica invasiva que implica la colocación de un sensor de presión intracraneal).

En cuanto al examen ocular, podría detectar una hemorragia que puede afectar a la visión y requerir tratamiento.

Riesgos:

El colirio usado para poder ver el fondo de ojo puede presentar efectos secundarios (hipersensibilidad, dermatitis de contacto), su uso está contraindicado en aquellos pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

La ecografía no presenta efectos secundarios o se ha demostrado que produzca daño en su uso salvo que exista una herida ocular previa (en cuyo caso, no se realizará).

Confidencialidad:

Si decide incluir a su familiar en este estudio, se le garantiza que el acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, Autoridades Sanitarias y al Comité Ético de Investigación Clínica cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal que le confiere los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos.

En la comunicación y la cesión de sus datos se garantiza la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

A partir de dichos datos se podrán elaborar comunicaciones científicas para ser presentadas a congresos o revistas científicas siempre manteniendo en todo momento la confidencialidad de sus datos de carácter personal.

Publicación resultados:

Los resultados del estudio podrán ser comunicados en congreso o reuniones médicas o ser publicados en revistas científicas pero siempre salvaguardando la confidencialidad de sus datos personales.

Revisión ética:

El protocolo del estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética en la Investigación Clínica (CEIC) del Hospital “La Paz”.

Contacto:

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, el Dr. Alejandro Robles Caballero del Servicio de Medicina Intensiva Tel.: 917277292 (Servicio de Medicina Intensiva Hospital La Paz)

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Estudio:

Hemorragia intraocular y alteración del diámetro del nervio óptico secundarias a la hipertensión intracraneal aguda: Prevalencia y utilidad diagnóstica de los ultrasonidos en el paciente neurocrítico.

Investigador principal: Alejandro Robles Caballero, residente del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario La Paz

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FIRMA DEL INVESTIGADOR

FECHA:

FECHA:

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA RE-CONSENTIMIENTO

Consentimiento informado Versión 1. 25 enero de 2017

Título del estudio: Hemorragia intraocular y alteración del diámetro del nervio óptico secundarias a la hipertensión intracraneal aguda: Prevalencia y utilidad diagnóstica de los ultrasonidos en el paciente neurocrítico.

Investigador principal: Alejandro Robles Caballero, residente del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario La Paz

Le proponemos continuar en el estudio que estamos realizando y en el que su familiar/representante aceptó su participación. La enfermedad que ha motivado su ingreso en cuidados intensivos produce disminución del nivel de consciencia (coma profundo) motivo, por el que usted mismo no pudo ser informado y consentir en su participación. La enfermedad que se le ha diagnosticado puede producir aumento de la presión en el interior de su cabeza por encima de lo normal (Hipertensión Craneal). La hipertensión intracraneal puede perpetuar la situación de coma y se puede ver asociada a complicaciones vitales. Otro de efectos de esta elevación de la presión intracraneal es el sangrado en el interior de los ojos.

Por todo esto es importante el diagnóstico precoz de la hipertensión intracraneal, hasta ahora este diagnóstico se realiza mediante métodos invasivos (la colocación de un sensor intracraneal). Nuestro estudio consiste en realizar ecografías oculares para observar cómo afecta la presión a los nervios ópticos y valorar la existencia de hemorragia intraocular. Con ello se pretende hacer una aproximación al diagnóstico de las dos entidades explicadas previamente mediante métodos no invasivos (ecografía).

El objetivo principal es determinar los cambios en el diámetro del nervio óptico así como la prevalencia de la hemorragia intraocular en pacientes con patología neurológica aguda (con posible hipertensión intracraneal), compararemos los hallazgos ecográficos con el estándar oro que es el sensor de presión intracraneal y el fondo de ojo respectivamente.

La participación en el estudio es voluntaria y por tanto Ud puede decidir libremente. Si Ud decide no participar no ocurrirá nada, recibirá los cuidados médicos o quirúrgicos necesarios sin que su relación con sus médicos se vea alterada. En cualquier momento puede revocar este consentimiento y retirarse del estudio, sin que ello pueda suponer merma alguna en la calidad de la asistencia médica.

Si Ud decide participar deberá leer atentamente este documento y firmar su consentimiento. Se le proporcionará una copia del mismo.

¿En qué consiste su participación?

Dado que la mayor parte de las exploraciones se han realizado mientras usted no podía aceptar su participación debido a su enfermedad y la decisión fue tomada por su familiar, se le informa actualmente, que ha recuperado la capacidad de decisión, de los procedimientos que le han sido realizados para llevar a cabo este estudio y de la finalidad de los mismos.

Si está de acuerdo en su inclusión en este estudio, utilizaremos los datos obtenidos previamente y se le realizarán nuevos procedimientos si estos fueran necesarios.

En caso contrario sus datos no serán incluidos en el estudio y no se realizarán nuevas pruebas.

Se le realizó una primera ecografía ocular a su llegada a la UCI donde se hizo la medición del nervio óptico, posteriormente se han realizado ecografías oculares en los momentos en los que se evidenciaron alteraciones neurológicas que precisaron el aumento de la medicación para el control de la presión intracraneal. Así mismo un oftalmólogo le ha realizado un examen de fondo de ojo para descartar la presencia de hemorragia intraocular.

Para poder ver el interior del ojo, el oftalmólogo utilizó un colirio que aumenta el tamaño de la pupila. Esta exploración se realizó dentro de la UCI sin necesidad de traslado.

La ecografía es una técnica de ultrasonidos, que empleamos diariamente en las unidades de cuidados críticos para la exploración de la función del corazón, de los pulmones y el flujo sanguíneo en el cerebro. No hay que trasladar al paciente fuera de la UCI, no es un procedimiento invasivo.

Se han recogido datos clínicos y analíticos, incorporándolos a una base de datos para, posteriormente, estudiar su asociación con la presión intracraneal.

Beneficios:

Por la participación en este estudio no se le proporciona un beneficio directo. Sin embargo los resultados del mismo pueden ser útiles para la detección, mediante métodos no invasivos, de aumentos excesivos de presión intracraneal (la medición actual de la presión intracraneal se realiza mediante una técnica invasiva que implica la colocación de un sensor de presión intracraneal).

En cuanto al examen ocular, podría detectar una hemorragia que puede afectar a la visión y requerir tratamiento.

Riesgos:

El colirio usado para poder ver el fondo de ojo puede presentar efectos secundarios (hipersensibilidad, dermatitis de contacto), su uso está contraindicado en aquellos pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

La ecografía no presenta efectos secundarios o se ha demostrado que produzca daño en su uso salvo que exista una herida ocular previa (en cuyo caso, no se realizará).

Confidencialidad:

Si decide participar en este estudio, se le garantiza que el acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, Autoridades Sanitarias y al Comité Ético de Investigación Clínica cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal que le confiere los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos.

En la comunicación y la cesión de sus datos se garantiza la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

A partir de dichos datos se podrán elaborar comunicaciones científicas para ser presentadas a congresos o revistas científicas siempre manteniendo en todo momento la confidencialidad de sus datos de carácter personal.

Publicación resultados:

Los resultados del estudio podrán ser comunicados en congreso o reuniones médicas o ser publicados en revistas científicas pero siempre salvaguardando la confidencialidad de sus datos personales.

Contacto:

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, el Dr. Alejandro Robles Caballero del Servicio de Medicina Intensiva Tel.: 917277292 (Servicio de Medicina Intensiva Hospital La Paz)

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Estudio:

Hemorragia intraocular y alteración del diámetro del nervio óptico secundarias a la hipertensión intracraneal aguda: Prevalencia y utilidad diagnóstica de los ultrasonidos en el paciente neurocrítico.

Investigador principal: Alejandro Robles Caballero, residente del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario La Paz

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1° Cuando quiera

2° Sin tener que dar explicaciones.

3° Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FIRMA DEL INVESTIGADOR

FECHA:

FECHA:

14.2 Fotografía explicativa de realización de la ecografía ocular.



14.3 Tabla 2, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

EVALUACIÓN FISIOLÓGICA AGUDA Y CRÓNICA (APACHE II) (***)

VARIABLES	RANGO ELEVADO					NORMAL	RANGO BAJO			
	+4	+3	+2	+1			+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (°C)	≥41	39-40,9		38,5-38,9		36-39,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
Presión arterial media (mm Hg)	≥160	130-159				70-109		50-89		≤49
Frecuencia cardíaca ventricular (lpm)	≥180	140-179				70-109		50-89	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria (rpm)	≥50	35-49		25-34		12-24	10-11	8-9		≤5
Oxigenación (Valorar A ó B)										
> A.-Si Fi O ₂ ≥0,5, D _A O ₂	≥500	350-499	200-349			<200				
> B.-Si Fi O ₂ <0,5, paO ₂ (mm Hg)						>70	61-70		55-80	≤55
pH arterial	≥7,70	7,6-7,69		7,5-7,59		7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Natremia (mEq/l)	≥180	160-179	155-159	150-154		130-149		120-129	111-119	≤110
Kaliemia (mEq/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9		3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina (mg/dl) (doble si FRA)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9	46-49,9		0,6-1,4		<0,6		<20
Hematocrito (%)	≥80		50-59,0	46-49,9		30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (/mm ³ x 1000)	≥40		20-39,9	15-19,9		3-14,9		1-2,9		<1
GCS (15 - puntuación del paciente)										
Si no GSA: HCO ₃ venoso	≥52	41-51,9		32-40,9		22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15

A: APS total = Suma de las doce variables individuales

APACHE II TOTAL = A + B + C.

B.-Puntuación por edad		C.-Puntuación por enfermedad crónica	
Años	Puntos	Si H ^a de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido:	Respiratorio.: restrictivo, obstructivo o vascular, obliga a restringir ejercicio (incapacidad para subir escaleras o hacer tareas domésticas), o hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia 2 ^{na} HT pulmonar severa (>40 mmHg), o dependencia respiratoria
≤44	0	a) postoperados. urgentes o no quirúrgicos: 5 b) cirugía electiva: 2.	Renal: Hemodializados
45-54	2	Definiciones: evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso previa al ingreso según los siguientes criterios:	Inmunocomprometidos: que, haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (inmunosupresión, quimioterapia, radiación, esteroides crónicos o altas dosis recientes) o que padezca enfermedad, suficientemente avanzada para inmunodeprimir (Leucemia, linfoma, SIDA,...)
55-64	3	Hígado: Cirrosis (con biopsia), HTP comprobada, antecedentes de HDA por HTP o episodios previos de fallo hepático, coma o encefalopatía.	
65-74	5	Cardiovascular: Clase IV de la NYHA	
≥75	8		

D_AO₂: diferencia alveolo-arterial de O₂; paO₂: presión parcial arterial de O₂; FRA: fracaso renal agudo; GCS: escala de comas de Glasgow; GSA: gasometría arterial; H^a: historia; HTP: hipertensión portal; HDA: hemorragia digestiva aguda; NYHA: clasificación funcional de la New York Heart Association.

14.4 Imágenes de casos con Síndrome de Terson detectados por ecografía ocular, oftalmoscopia indirecta y estudios ecográficos

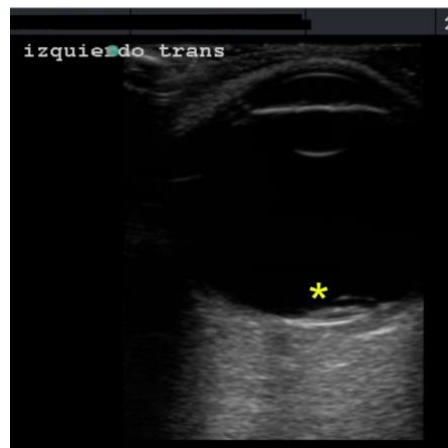
- **Tabla de pacientes con Síndrome de Terson diagnosticados por oftalmoscopia indirecta y ecografía ocular**

Casos	Oftalmoscopia Indirecta	Ecografía ocular
- <i>Paciente 8</i>	SI	SI
- <i>Paciente 24</i>	SI	-
- <i>Paciente 25</i>	SI	SI
- <i>Paciente 32</i>	SI	SI
- <i>Paciente 36</i>	SI	-
- <i>Paciente 41</i>	SI	-
- <i>Paciente 42</i>	SI	-
- <i>Paciente 46</i>	SI	-
- <i>Paciente 53</i>	SI	SI
- <i>Paciente 55</i>	SI	SI
- <i>Paciente 57</i>	SI	-
- <i>Paciente 60</i>	SI	-
- <i>Paciente 61</i>	SI	-
- <i>Paciente 67</i>	SI	-
- <i>Paciente 68</i>	SI	SI
- <i>Paciente 73</i>	SI	SI
- <i>Paciente 77</i>	SI	-
- <i>Paciente 85</i>	SI	-
- <i>Paciente 93</i>	SI	-
- <i>Paciente 97</i>	SI	-
- <i>Paciente 104</i>	SI	-
- <i>Paciente 111</i>	SI	SI
- <i>Paciente 113</i>	SI	SI
- <i>Paciente 120</i>	SI	-

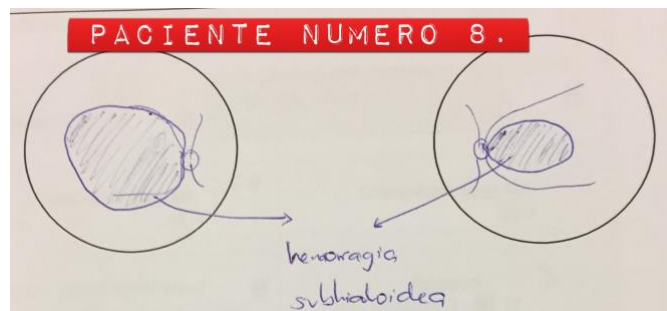
PACIENTE 8



*Paciente 8. Imagen Ecográfica. Ojo derecho. * Hemorragia Suhialoidea*



*Paciente 8. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo. * Hemorragia subhialoidea*



Paciente 8. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo izquierdo: hemorragia subhialoidea.
- Ojo derecho: hemorragia subhialoidea.

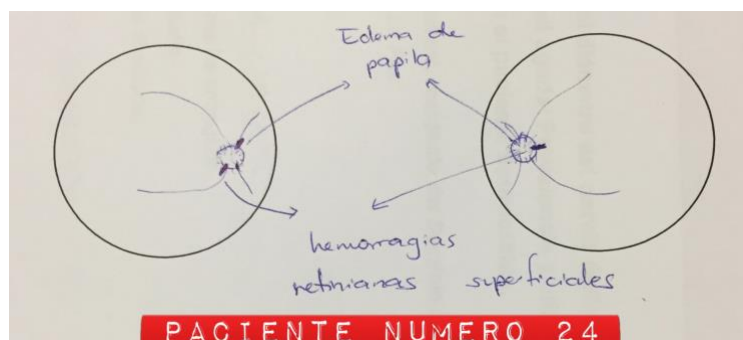
PACIENTE 24



Paciente 24. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 24. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

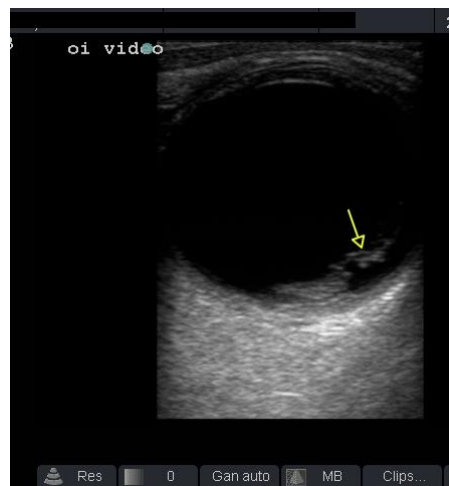


Paciente 24. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

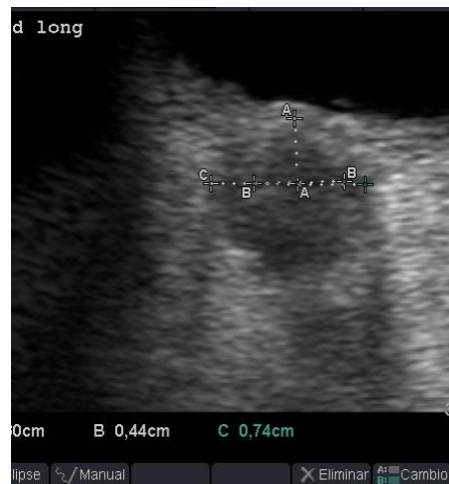
Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo izquierdo: hemorragias retinianas, edema papila.
- Ojo derecho: hemorragias retinianas, edema papila.

PACIENTE 25



Paciente 25. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo. Flecha: Hemorragia vítrea



Paciente 25. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

	OJO DERECHO	OJO IZQUIERDO
Hemorragia vítrea	✓	✓
Hemorragia subhialoidea	✓	✓
Hemorragia intrarretiniana	✓	✓
Hemorragia subretiniana		
Edema de Papila		

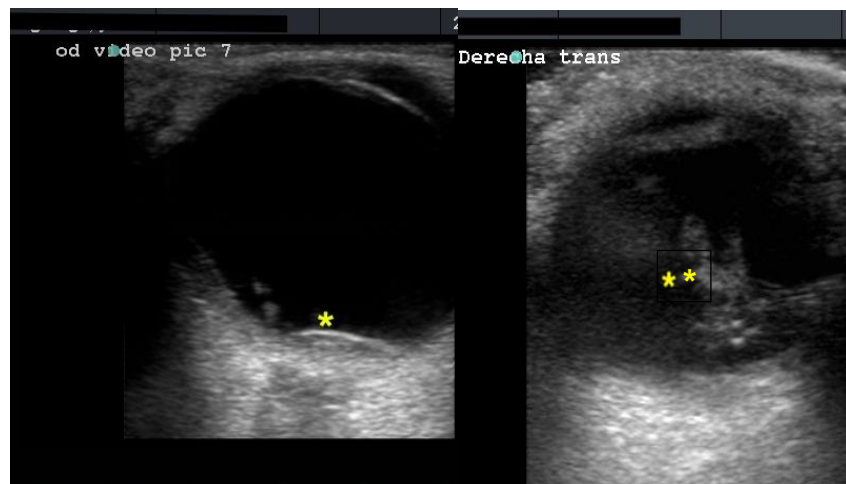
PACIENTE NUMERO 25

Paciente 25. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

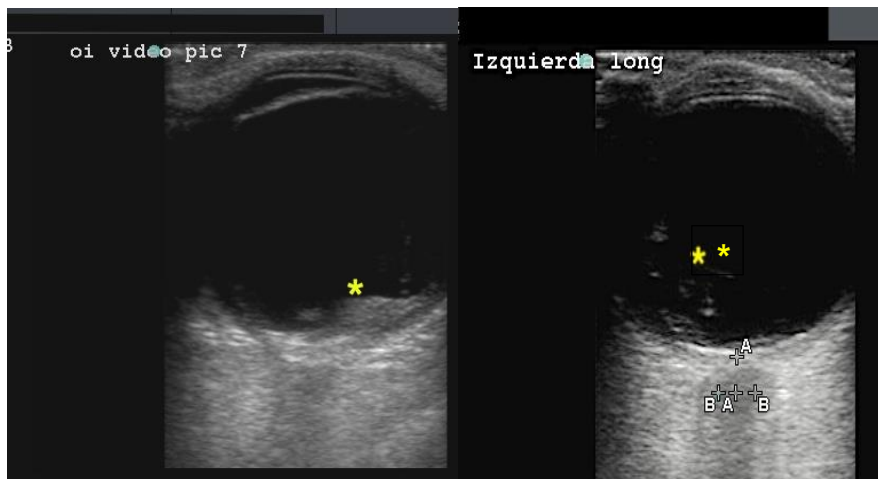
Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo izquierdo: hemorragias intrarretinianas, hemorragia subhialoidea, hemorragia vítrea
- Ojo derecho: hemorragias intrarretinianas, hemorragia subhialoidea, hemorragia vítrea

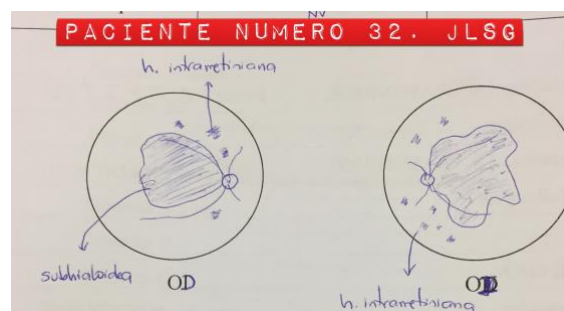
PACIENTE 32



Paciente 32. Imagenes Ecográficas. Ojo Derecho. * Hemorragia subhialoidea; **hemorragia vítrea



Paciente 32. Imagen Ecográfica. Ojo Izquierdo. * Hemorragia subhialoidea; ** hemorragia vítrea

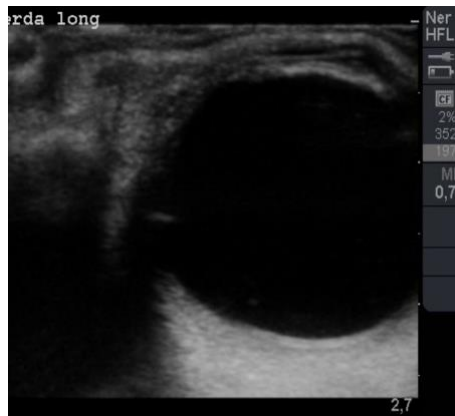


Paciente 32. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

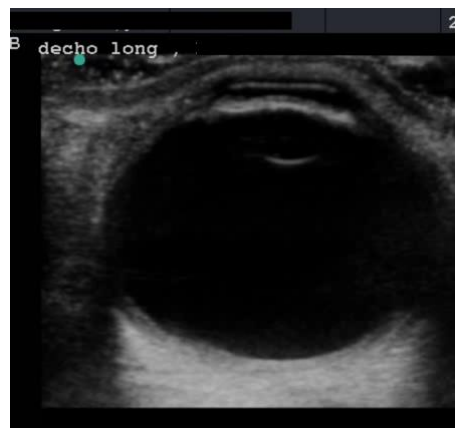
Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo izquierdo: hemorragias intrarretinianas, hemorragia subhialoidea, hemorragia vítrea.
- Ojo derecho: hemorragias intrarretinianas, hemorragia subhialoidea, hemorragia vítrea.

PACIENTE 36



Paciente 36. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 36. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

Hemorragia subhialoidea	No	No
Hemorragia intrarretiniana	Superficiales, alrededor de arañas	Superficiales, alrededor de arañas
Hemorragia subretiniana	No	No
Edema de Papila	No	No

PACIENTE NUMERO 36 JCPG

NOTAS:

hemorragias intrarretinianas.

Paciente 36. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo izquierdo: hemorragias intrarretinianas.
- Ojo derecho: hemorragias intrarretinianas.

PACIENTE 41



Paciente 41. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 41. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

hemorragia subhialoidea	—	—
hemorragia intrarretiniana	✓ S'	✓ S'
hemorragia subretiniana	—	—
edema de Papila	✓ S'	✓ S'
PACIENTE NUMERO 41. LRM		

Paciente 41. descripción de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo izquierdo: hemorragias intrarretinianas, edema de papila.
- Ojo derecho: hemorragias intrarretinianas, edema de papila.

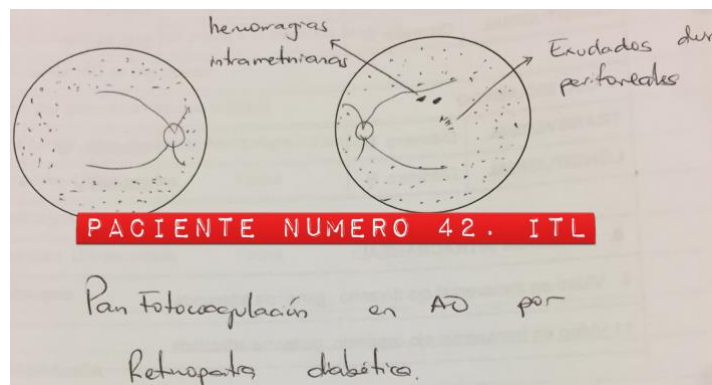
PACIENTE 42



Paciente 42. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 42. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 42. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo izquierdo: hemorragias intrarretinianas
- Ojo derecho: sin hallazgos

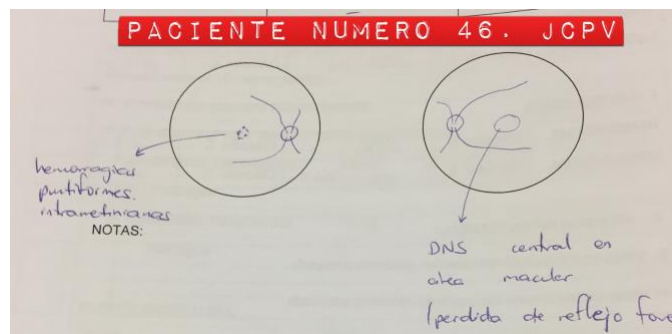
PACIENTE 46



Paciente 46. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 46. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

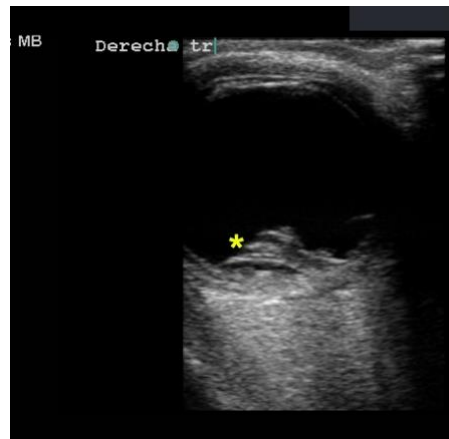


Paciente 46. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

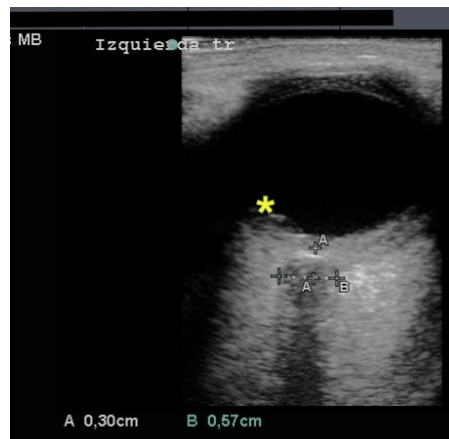
Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo izquierdo: DNS central en área macular
- Ojo derecho: hemorragias intrarretinianas

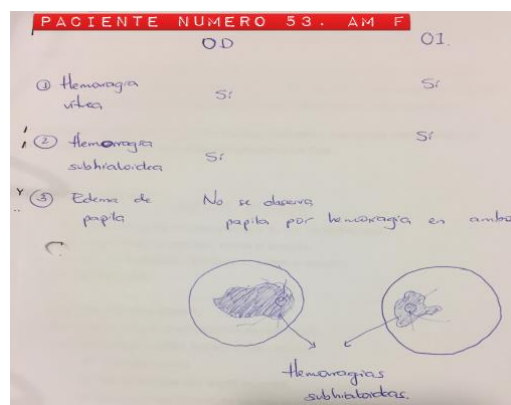
PACIENTE 53



Paciente 53. Imagen Ecográfica. Ojo derecho. *Hemorragia subhialoidea y vítrea



Paciente 53. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo. *Hemorragia subhialoidea

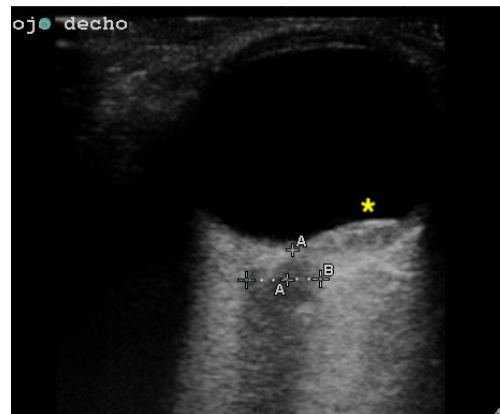


Paciente 53. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo izquierdo: hemorragia vítrea, hemorragias subhialoideas.
- Ojo derecho: hemorragia vítrea, hemorragias subhialoideas, edema papila.

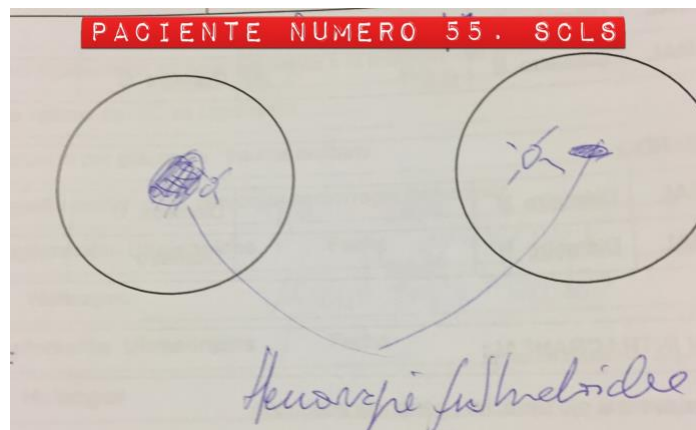
PACIENTE 55



Paciente 55. Imagen Ecográfica. Ojo derecho. * Hemorragia subhialoidea



Paciente 55. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 55. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo izquierdo: hemorragias subhialoideas
- Ojo derecho: hemorragias subhialoideas

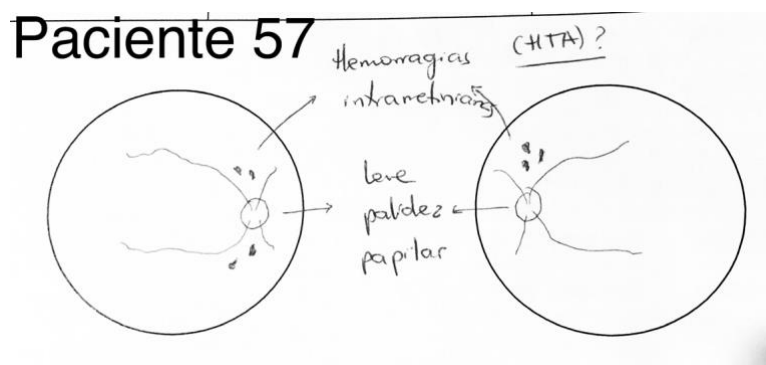
PACIENTE 57



Paciente 57. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 57. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo izquierdo: Hemorragias intrarretinianas
- Ojo derecho: Hemorragias intrarretinianas

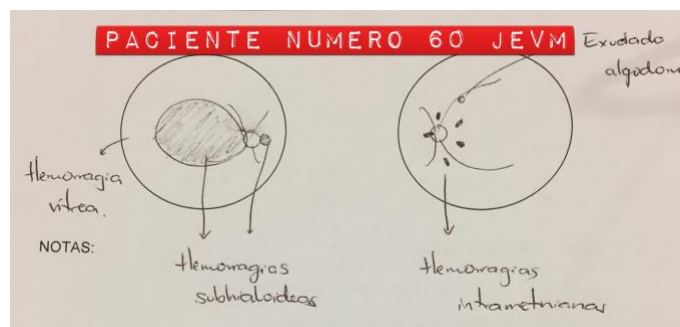
PACIENTE 60



Paciente 60. Imagen Ecográfica. Ojo derecho. *: hemorragia subhialoidea; → Hemorragia vítrea.



Paciente 60. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

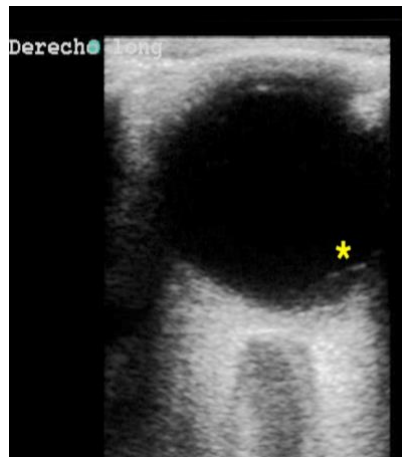


Paciente 60. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

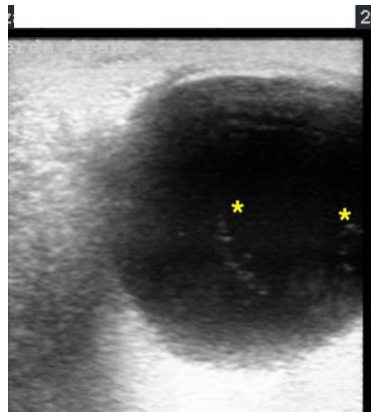
Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo derecho: hemorragia vítrea, hemorragias subhialoideas.
- Ojo izquierdo: hemorragias intrarretinianas.

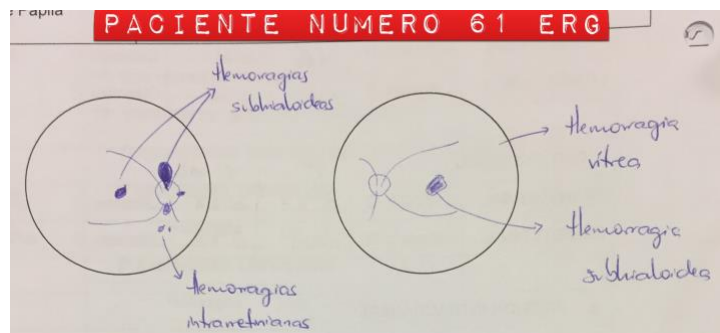
PACIENTE 61



Paciente 61. Imagen Ecográfica. Ojo derecho. * hemorragia subhialoidea



Paciente 61. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo: *hemorragia vítrea



Paciente 61. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo izquierdo: hemorragias vítreas, hemorragias subhialoideas
- Ojo derecho: hemorragia intrarretinianas, hemorragias subhialoideas

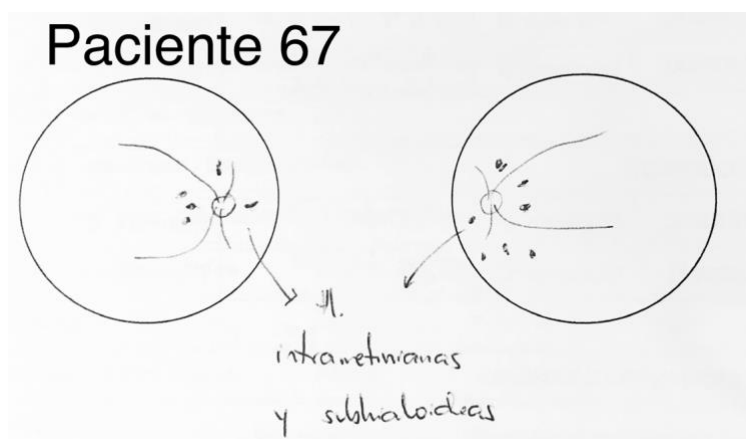
PACIENTE 67



Paciente 67. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



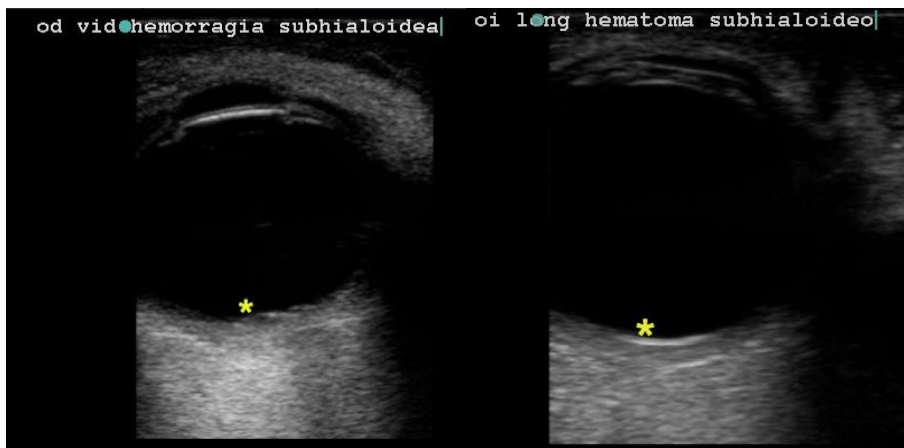
Paciente 67. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo izquierdo: hemorragias intrarretinianas, hemorragias subhialoides
- Ojo derecho: hemorragias intrarretinianas, hemorragias subhialoides

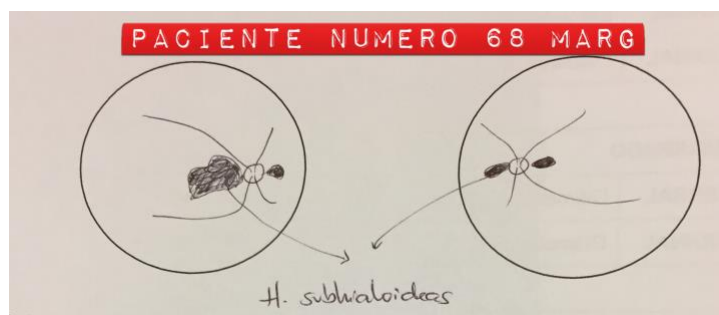
PACIENTE 68



Paciente 68. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo: Hemorragia y hematoma subhialoideo



Paciente 68. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 68. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo izquierdo: hemorragias subhialoideas, hematoma ojo izquierdo
- Ojo derecho: hemorragias subhialoideas

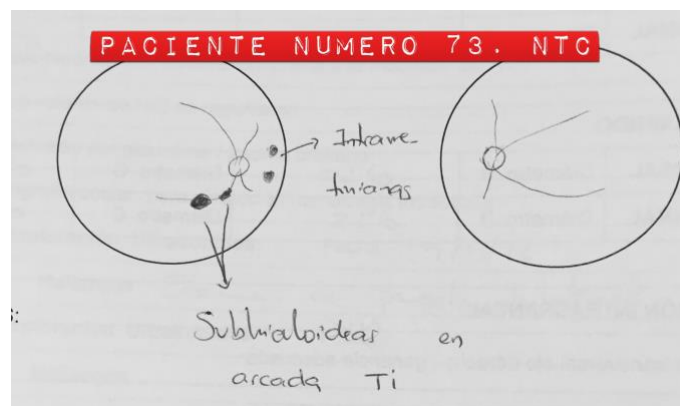
PACIENTE 73



Paciente 73. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 73. Imagen Ecográfica. Ojo derecho



Paciente 73. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

Hallazgos oftalmoscopia indirecta:

- Ojo derecho: hemorragia intrarretinianas.
- Ojo izquierdo: sin hallazgos patológicos

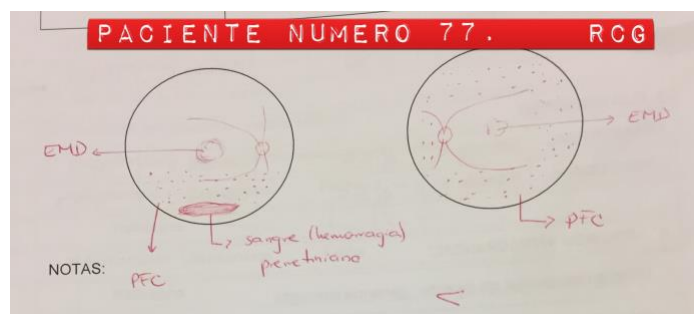
PACIENTE 77



Paciente 77. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 77. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 77. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

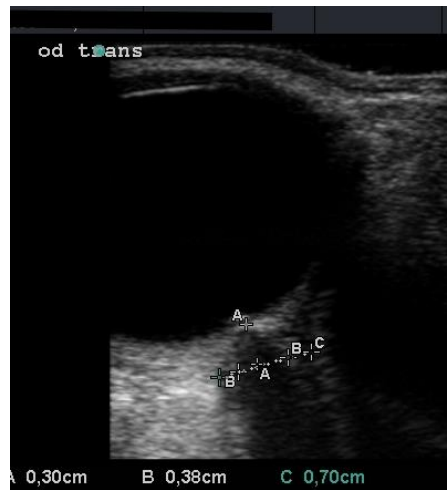
Hallazgos oftalmoscopia indirecta:

- Ojo derecho: hemorragia retinianas
- Ojo izquierdo: sin hallazgos

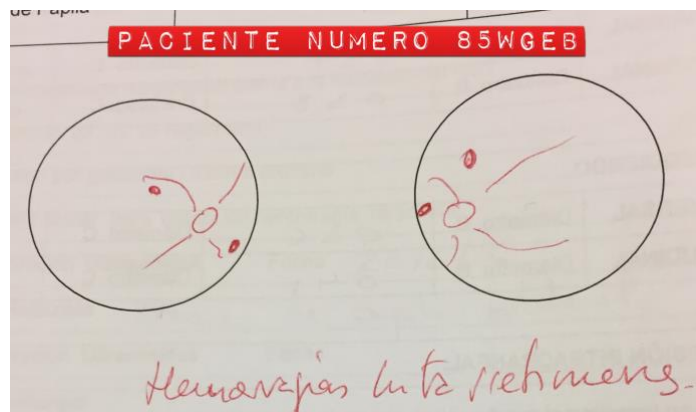
PACIENTE 85



Paciente 85. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 85. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 85. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

Hallazgos oftalmoscopia indirecta:

- Ojo derecho: hemorragia intrarretinianas
- Ojo izquierdo: hemorragia intrarretinianas

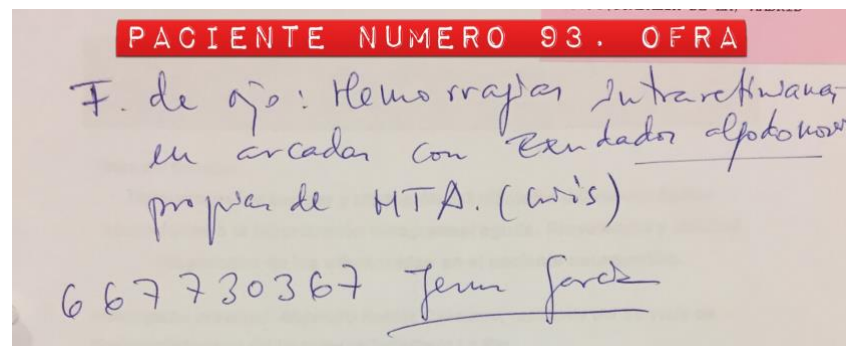
PACIENTE 93



Paciente 93. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 93. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 93. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

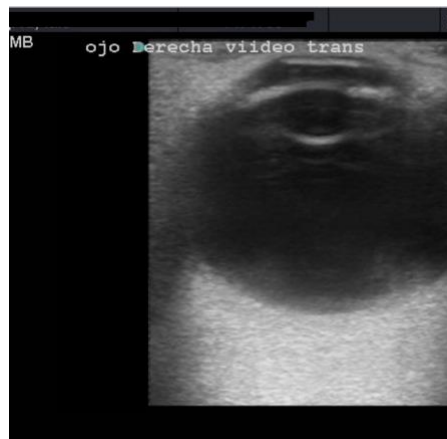
Hallazgos oftalmoscopia indirecta:

- Ojo derecho: hemorragia intrarretinianas
- Ojo izquierdo: hemorragia intrarretinianas

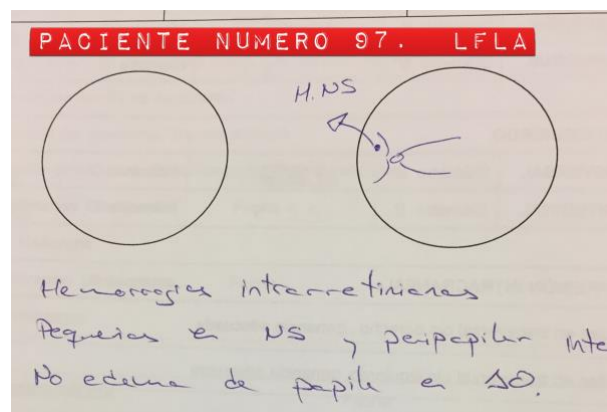
PACIENTE 97



Paciente 97. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 97. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 97. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

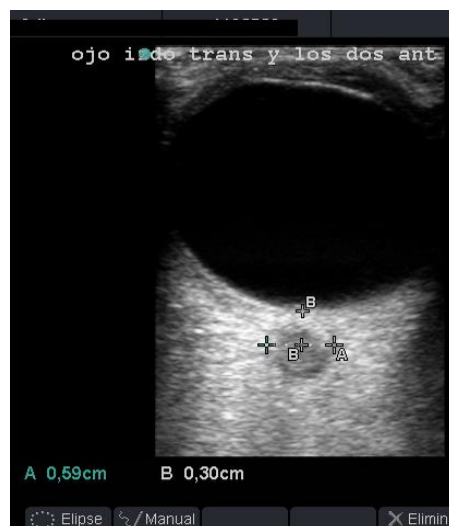
Hallazgos oftalmoscopia indirecta:

- Ojo izquierdo: hemorragias intrarretinarias
- Ojo derecho: Sin hallazgos patológicos

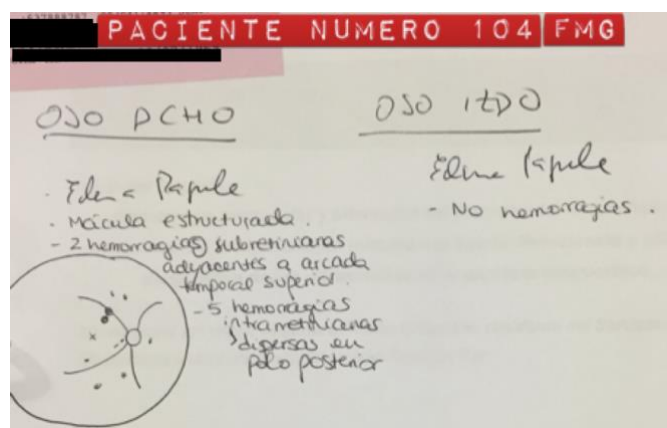
PACIENTE 104



Paciente 104. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 104. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 104. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

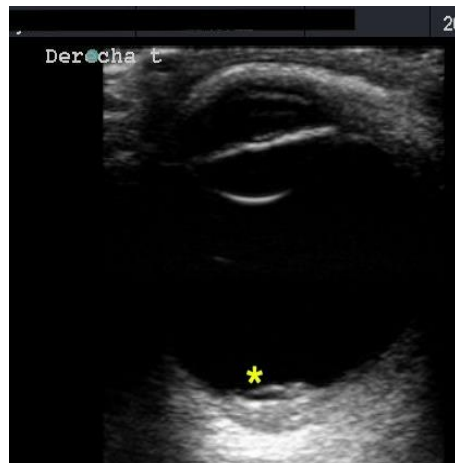
Hallazgos oftalmoscopia indirecta:

- Ojo derecho: Edema papila, hemorragias subretinianas e intrarretinianas
- Ojo izquierdo: Edema papila

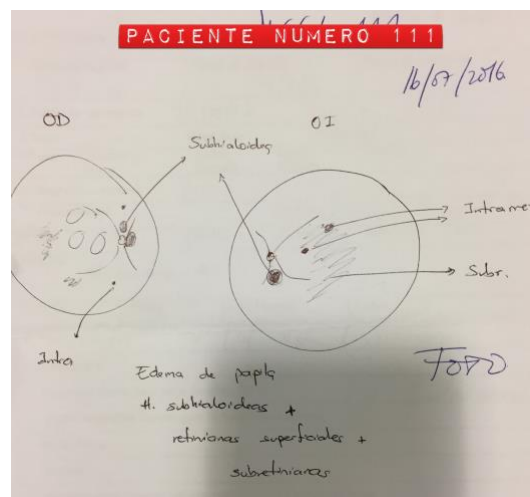
PACIENTE 111



Paciente 111. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 111. Imagen Ecográfica. Ojo derecho. * hemorragia subhialoidea

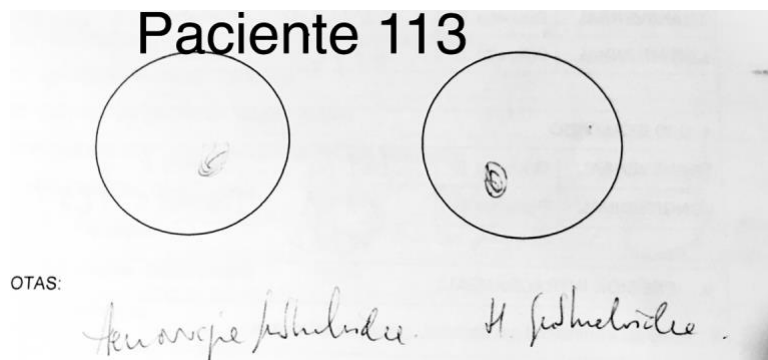


Paciente 111. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta.

Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo izquierdo: Hemorragias subhialoideas, hemorragias retinianas y subretinianas, edema de papila.
- Ojo derecho: Hemorragias subhialoideas, hemorragias intrarretinianas, edema de papila

PACIENTE 113



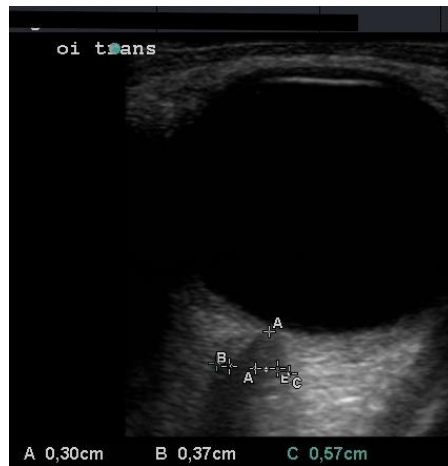
Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo derecho: hemorragia subhialoidea
- Ojo izquierdo: hemorragia subhialoidea

Ecografía ocular:

- Ojo derecho: hemorragia subhialoidea
- Ojo izquierdo: hemorragia subhialoidea

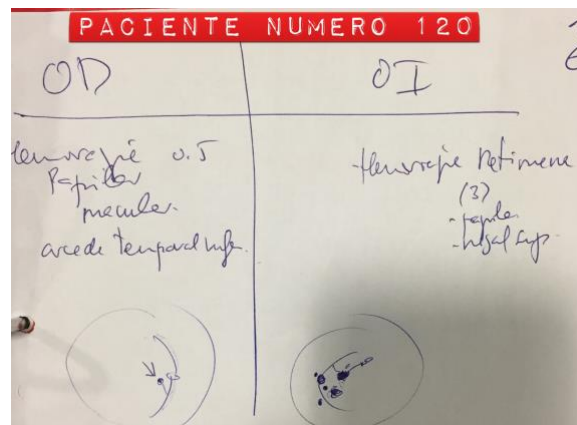
PACIENTE 120



Paciente 120. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 120. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

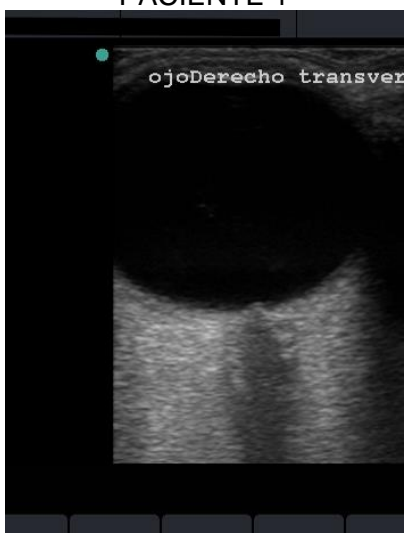


Paciente 120. Esquema de los hallazgos en la Oftalmoscopia indirecta

Hallazgos en la oftalmoscopia indirecta:

- Ojo derecho: hemorragia papilar macular
- Ojo izquierdo: hemorragia retiniana

PACIENTE 1



Paciente 1. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 5. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



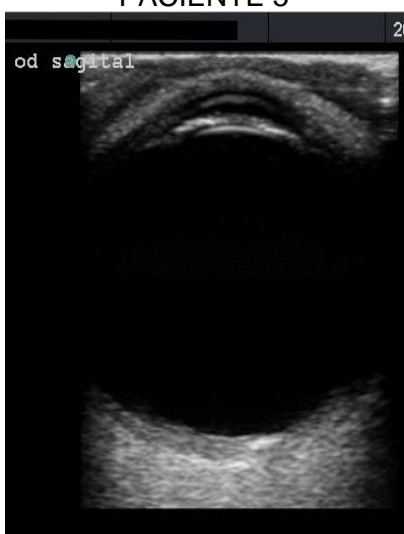
Paciente 1. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 7



Paciente 7. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 5



Paciente 5. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



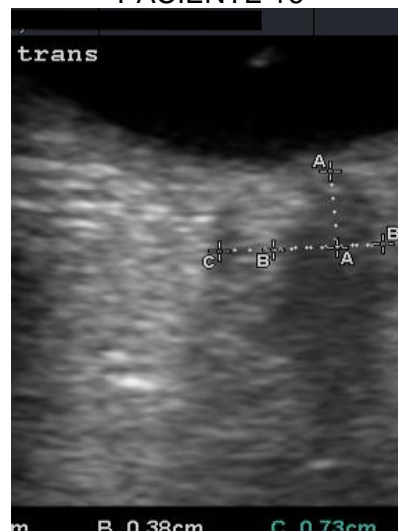
Paciente 7. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 10



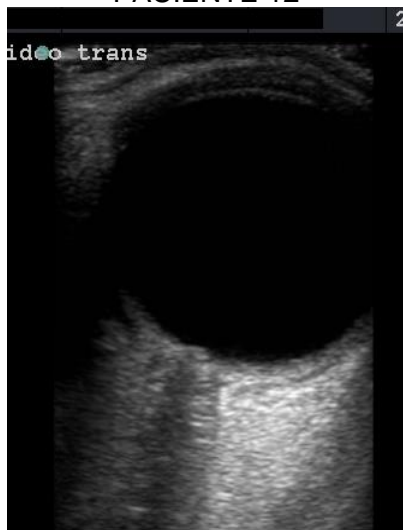
Paciente 10. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo

PACIENTE 16



Paciente 16. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 12

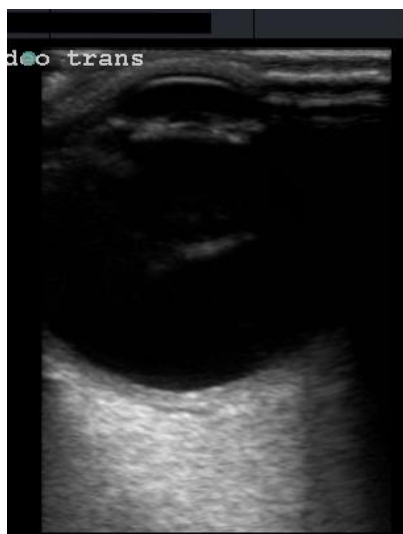


Paciente 12. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

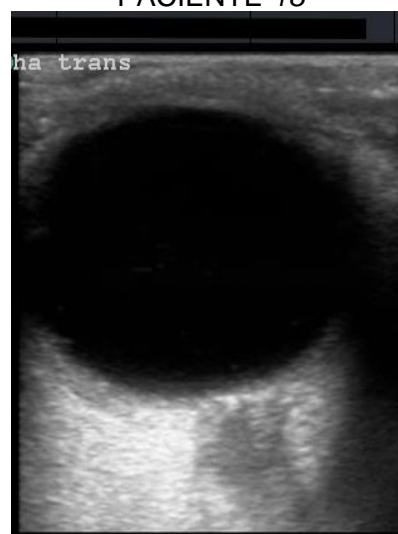


Paciente 16. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

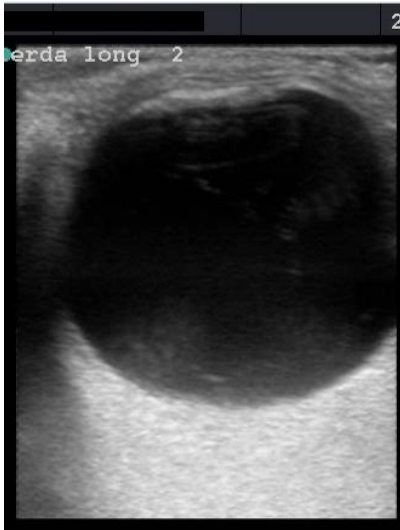
PACIENTE 18



Paciente 12. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 18. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 18. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 20



Paciente 20. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 19

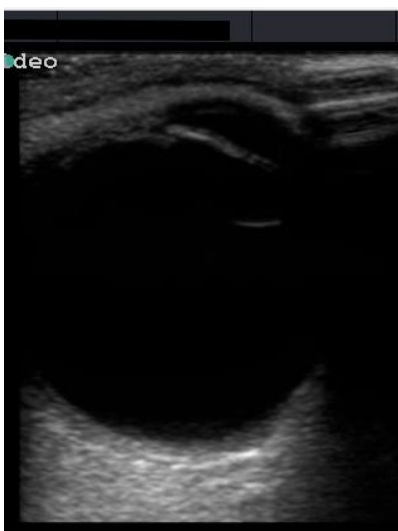


Paciente 19. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

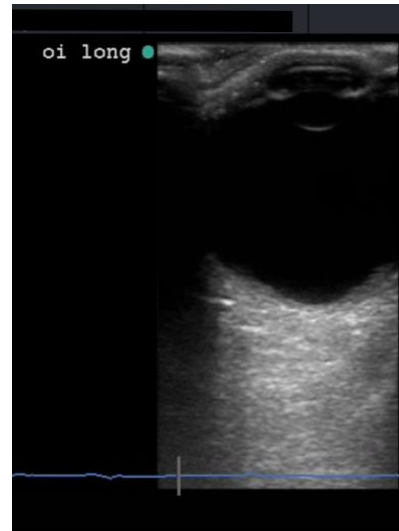


Paciente 20. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

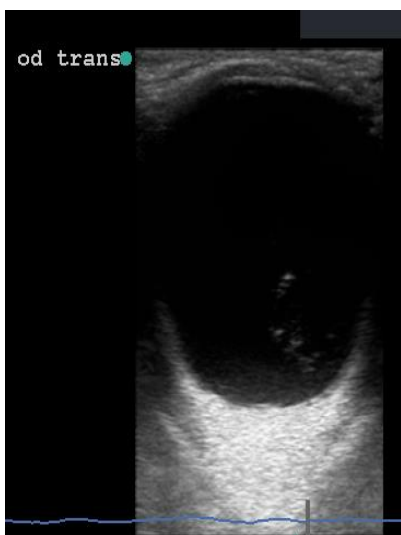
PACIENTE 21



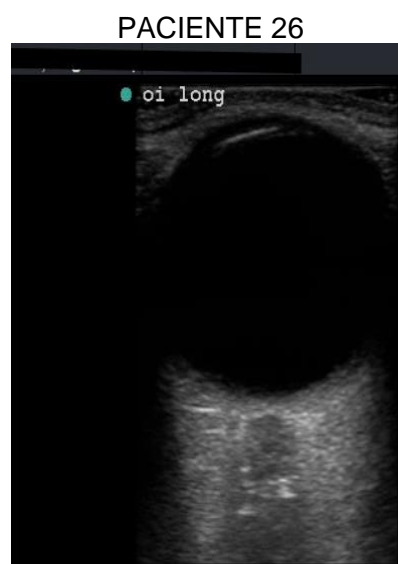
Paciente 19. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 21. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



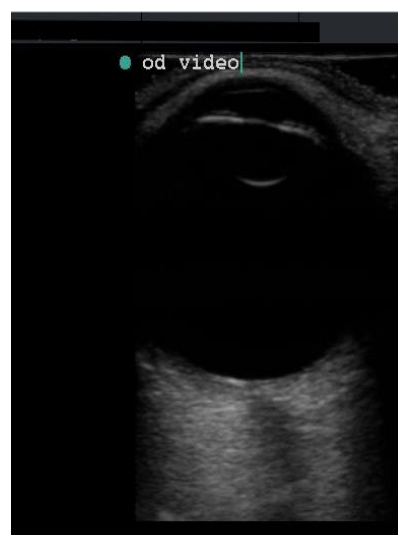
Paciente 21. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 26. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo



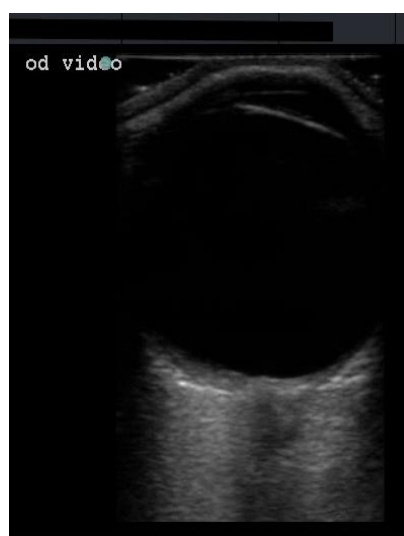
Paciente 22. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



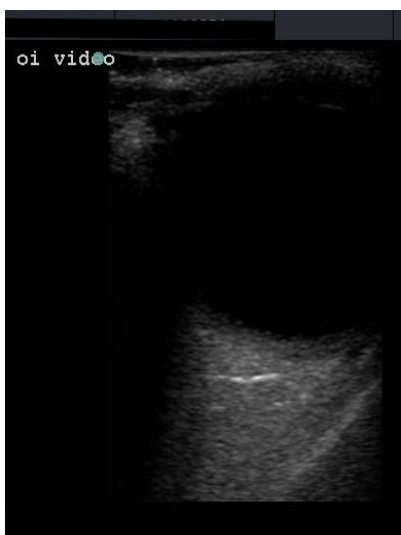
Paciente 26. . Imagen Ecográfica. Ojo Derecho



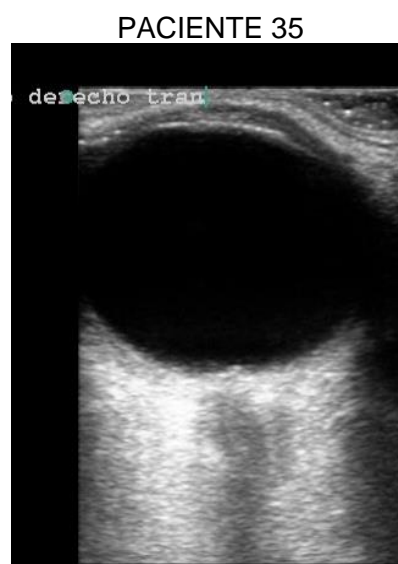
Paciente 22. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



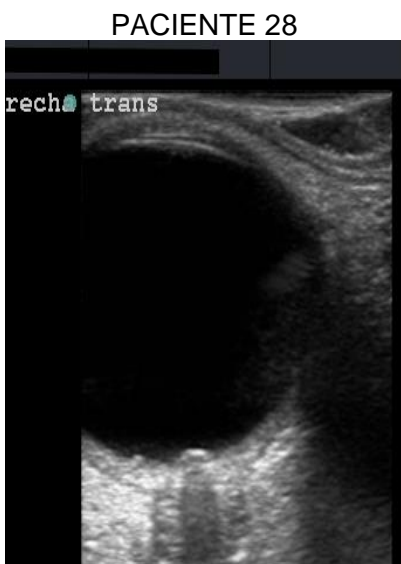
Paciente 27. Imagen Ecográfica. Ojo Derecho.



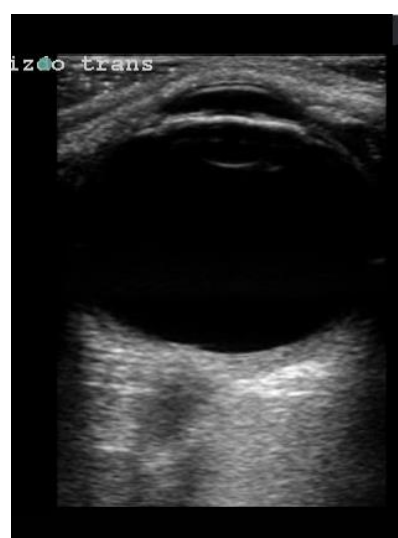
Paciente 27. Imagen Ecográfica. Ojo Izquierdo.



PACIENTE 35
Paciente 35. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 28. Imagen Ecográfica. Ojo Derecho.



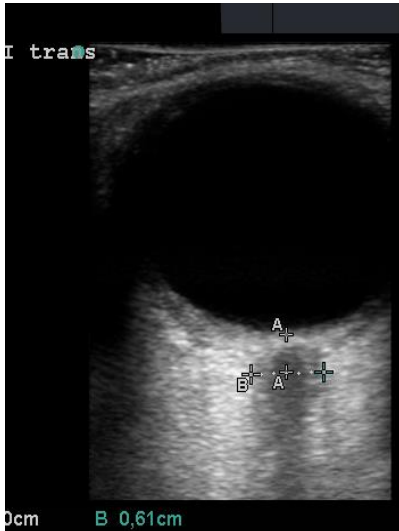
Paciente 35. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 28. Imagen Ecográfica. Ojo Izquierdo.

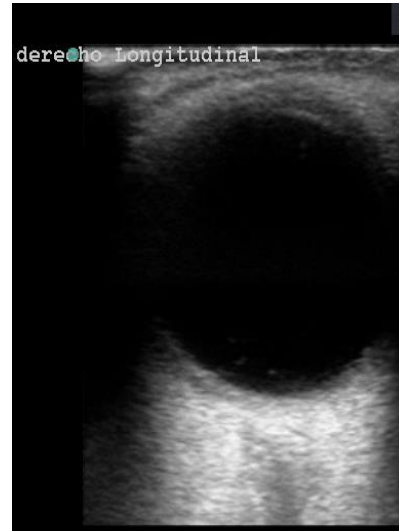


PACIENTE 37
Paciente 37. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 37. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 39

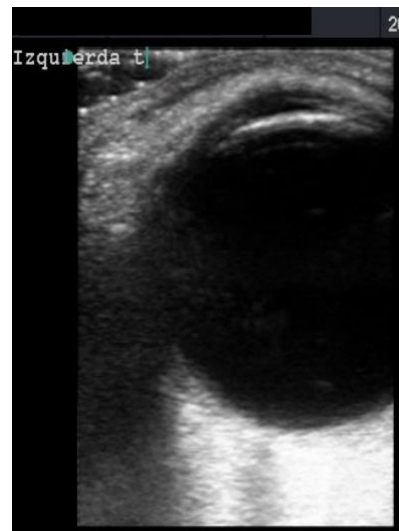


Paciente 39. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 38

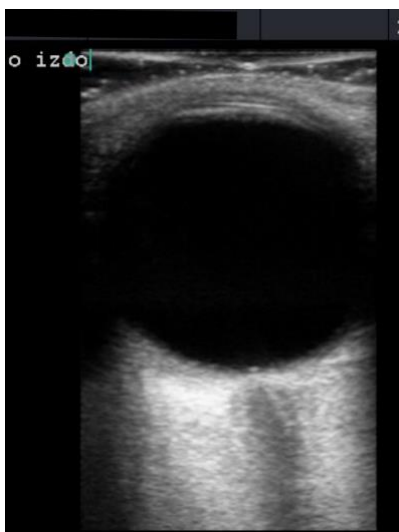


Paciente 38. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 39. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 40



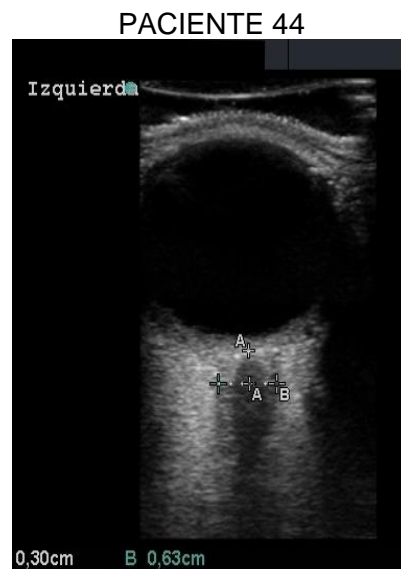
Paciente 38. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



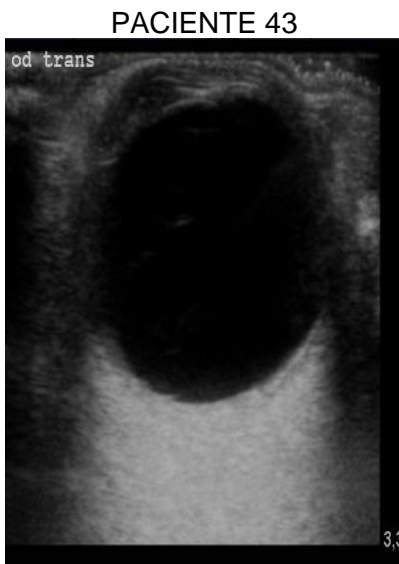
Paciente 40. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 40. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



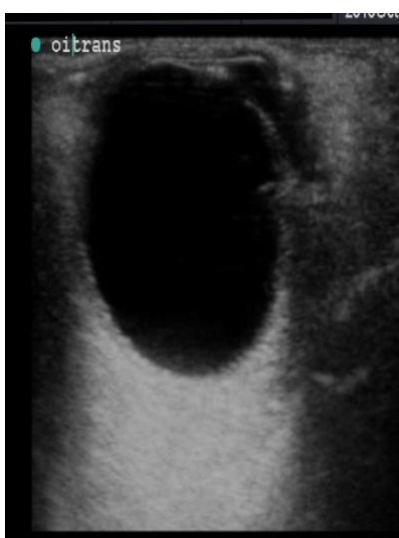
Paciente 44. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 42. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 44. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 42. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

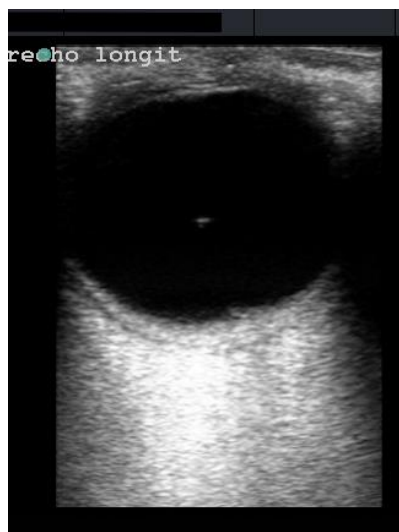


Paciente 45. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 44. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 48

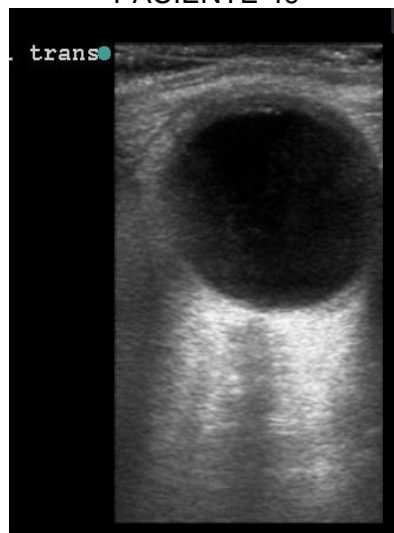


Paciente 48. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 48. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 49



Paciente 49. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 49. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 51

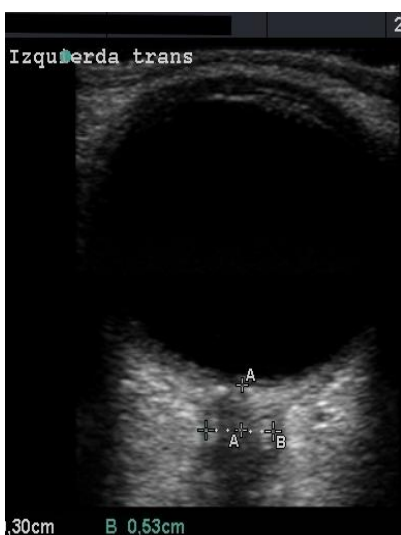


Paciente 51. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

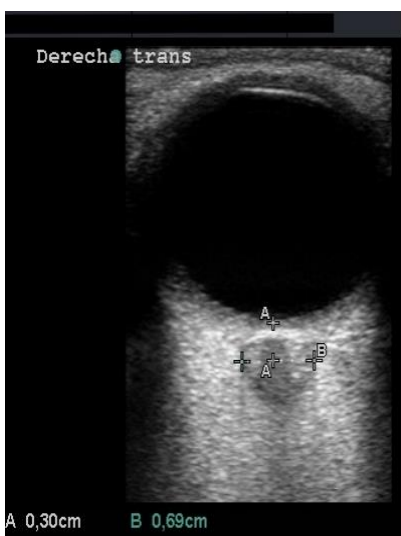


Paciente 51. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 52

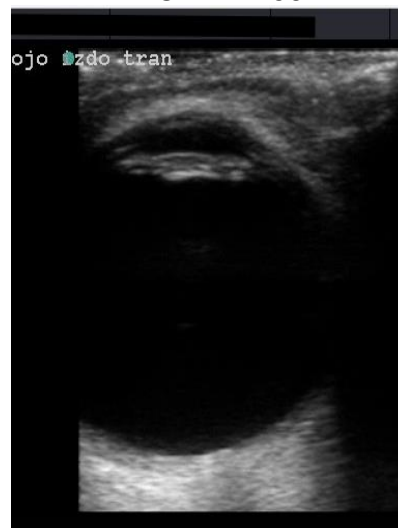


Paciente 52. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

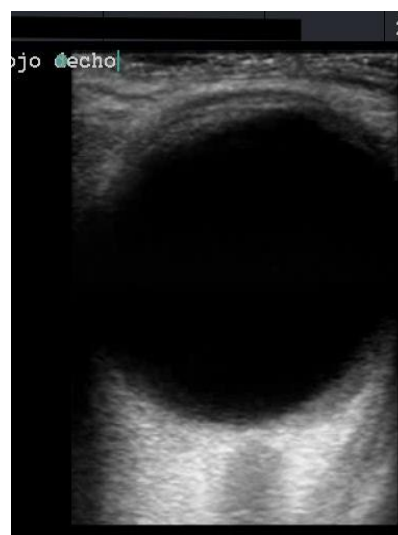


Paciente 52. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 56



Paciente 56. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 56. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 63

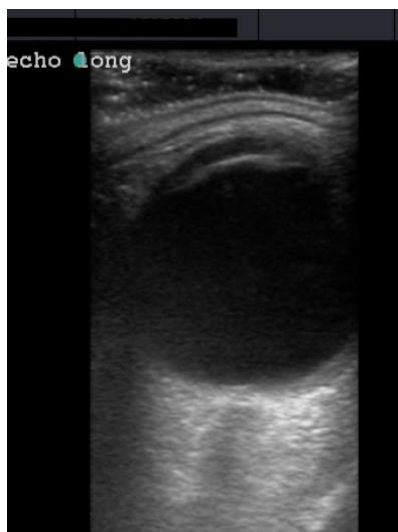


Paciente 63. Imagen Ecográfica. Ojo derecho

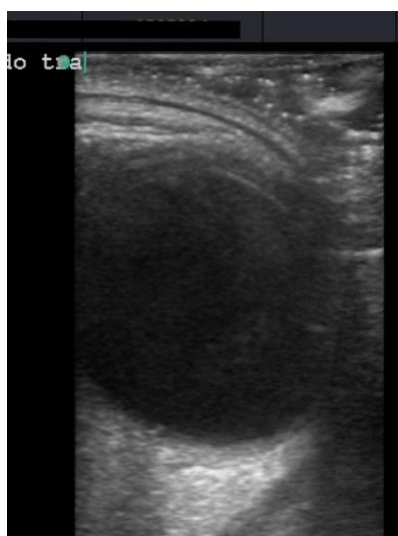


Paciente 63. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo

PACIENTE 64

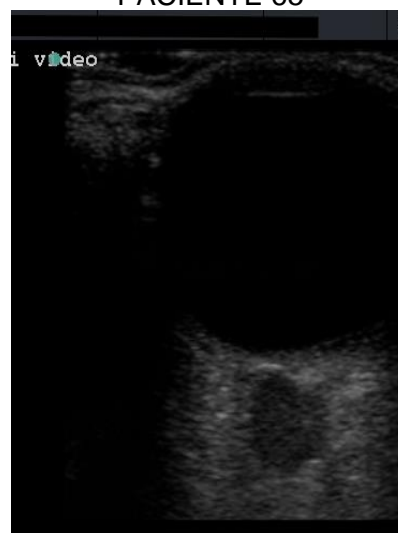


Paciente 64. Imagen Ecográfica. Ojo derecho



Paciente 64. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo

PACIENTE 65

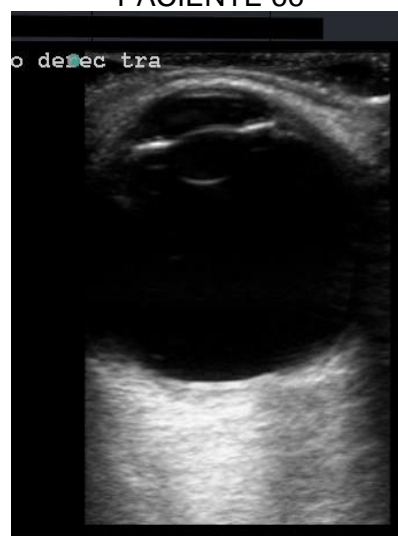


Paciente 65. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo



Paciente 65. Imagen Ecográfica. Ojo derecho

PACIENTE 66



Paciente 66. Imagen Ecográfica. Ojo derecho



Paciente 66. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo

PACIENTE 70



Paciente 70. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 70. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 72

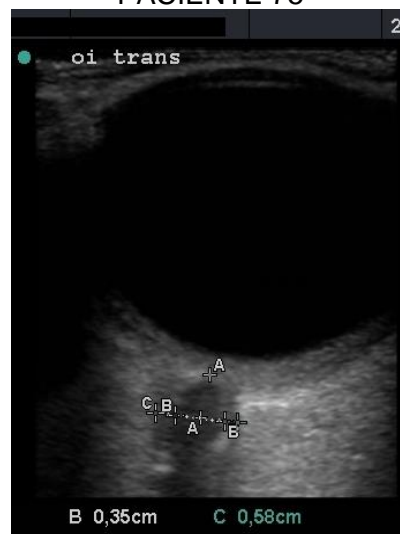


Paciente 72. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 72. Imagen Ecográfica. Izquierdo..

PACIENTE 75



Paciente 75. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 75. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 76



Paciente 76. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 76. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 79



Paciente 79. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

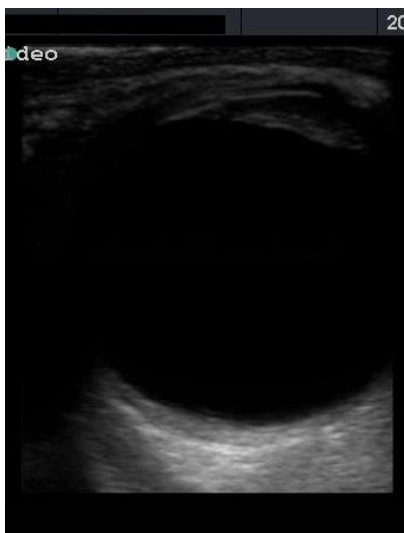


Paciente 79. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 80



Paciente 80. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 80. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 84



Paciente 84. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 84. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 86

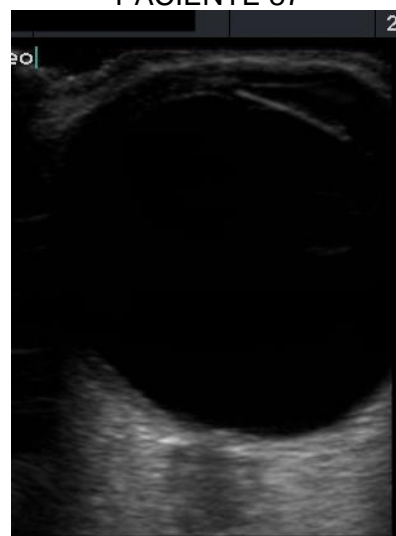


Paciente 86. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 86. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 87



Paciente 87. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



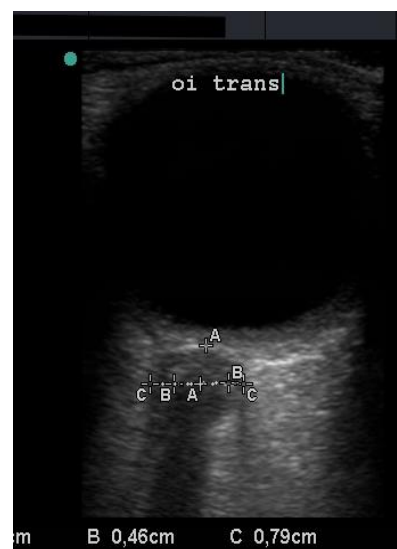
Paciente 87. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



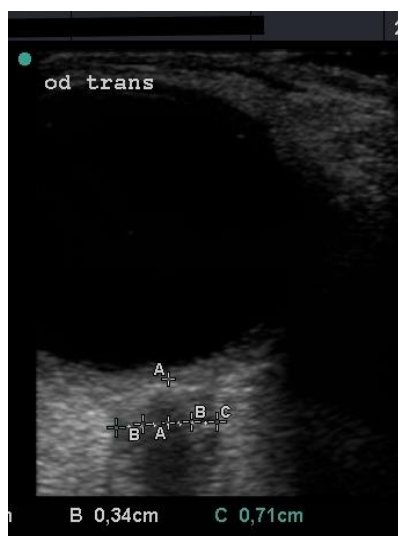
Paciente 90. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 89. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



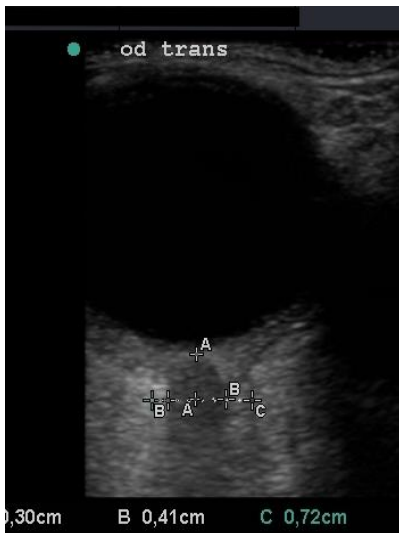
Paciente 90. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 89. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 92. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



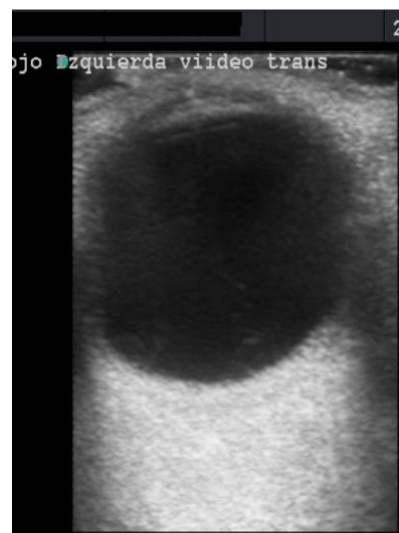
Paciente 92. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 96. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 95. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 96. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 95. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 100



Paciente 100. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 100. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



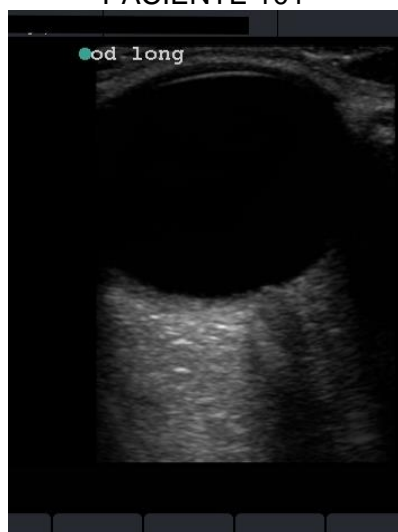
Paciente 100. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 102



Paciente 102. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo

PACIENTE 101



Paciente 101. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

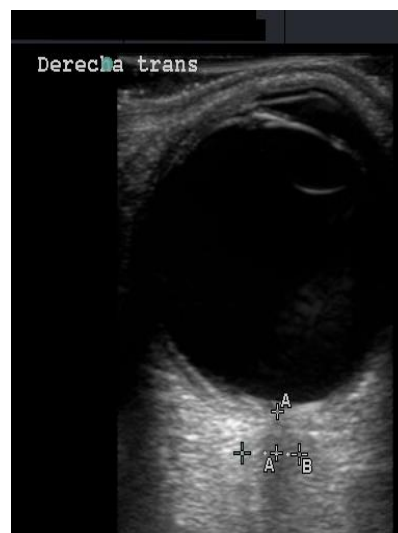


Paciente 102. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

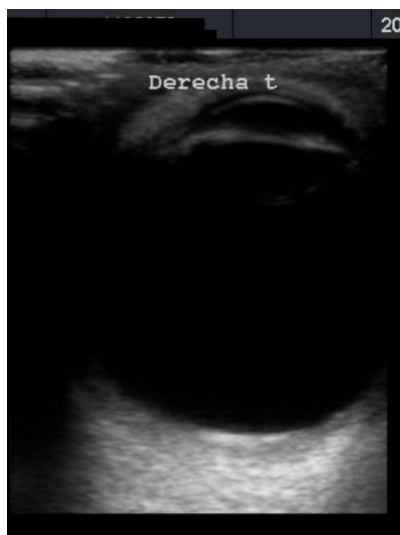
PACIENTE 103



Paciente 103. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

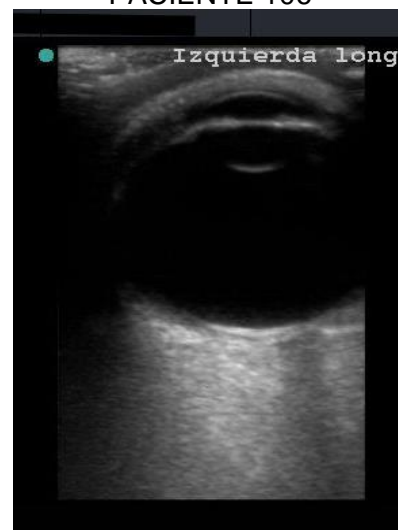


Paciente 104. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 103. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 106

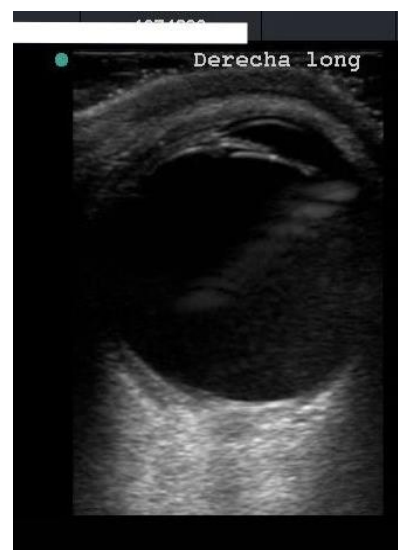


Paciente 106. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 105

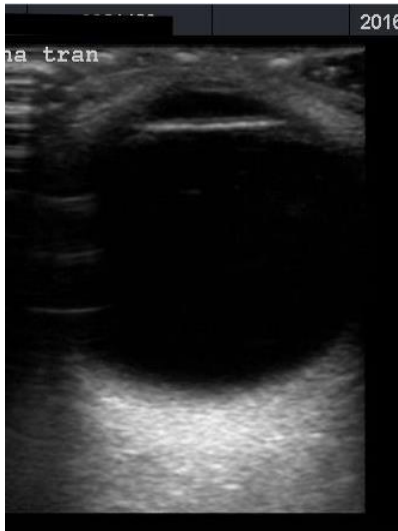


Paciente 104. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 106. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

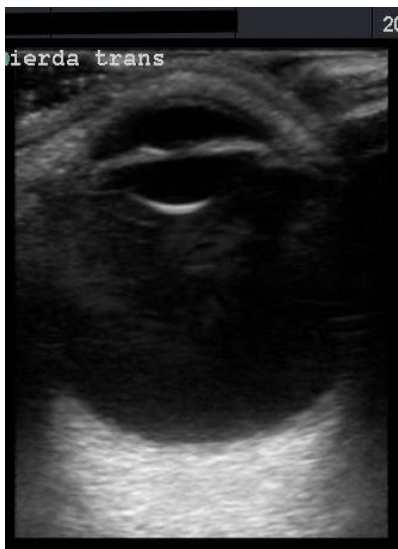
PACIENTE 107



Paciente 107. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 108. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 107. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 109. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 108



Paciente 108. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 109. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 110



Paciente 110. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 114. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 110. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 115



Paciente 115. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 114

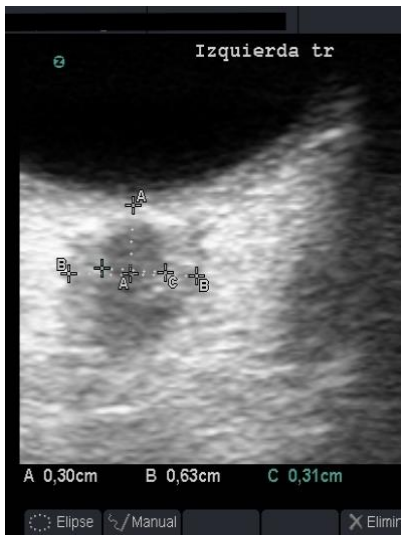


Paciente 114. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 116



Paciente 116. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.



Paciente 116. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



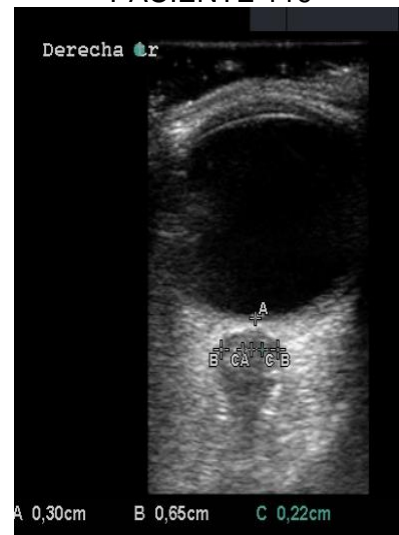
Paciente 118. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 11



Paciente 117. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 119

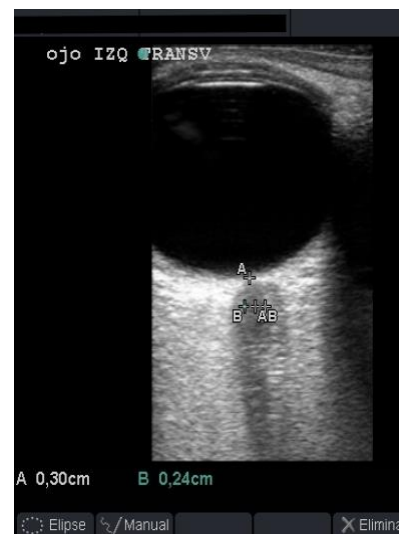


Paciente 119. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 118



Paciente 118. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 119. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 121



Paciente 121. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 122. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 123

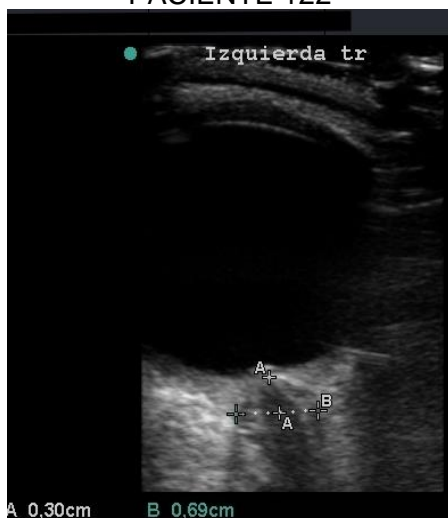


Paciente 121. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

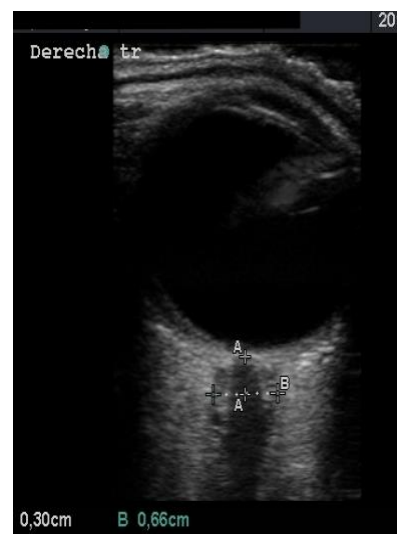


Paciente 123. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

PACIENTE 122



Paciente 122. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.

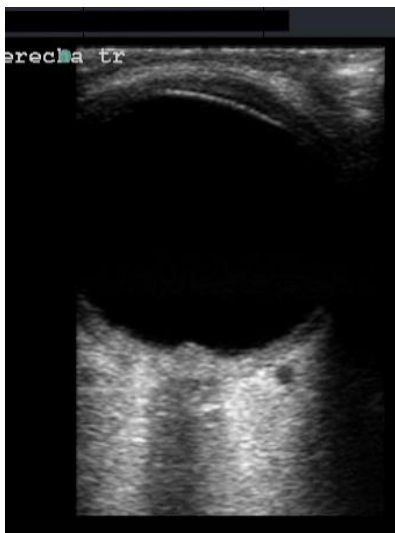


Paciente 123. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.

PACIENTE 124



Paciente 124. Imagen Ecográfica. Ojo izquierdo.



Paciente 124. Imagen Ecográfica. Ojo derecho.